

Spurenelemente und Polychemotherapie
beim Plattenepithelkarzinom
der Mundhöhle

Egmont Heinz Weinbauer

Diss
München
1986





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554822_0079

Aus der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie
der Universität München

Direktor: Prof. Dr.Dr. D. Schlegel

**Spurenelemente und Polychemotherapie
beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Egmont Heinz Weinbauer
aus
Bad Kleinkirchheim
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr.Dr. E. Dielert
Mitberichterstatter: Professor Dr.Dr. D. Schlegel
Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.05.1986

1. Einleitung

2. Zielsetzung

3. Grundlagen der Wirtschaftsinformatik

3.1 Wirtschaftsinformatik als interdisziplinäre Wissenschaft

3.2 Aufgaben der Wirtschaftsinformatik

3.3 Wirtschaftsinformatik als Teil der Betriebswirtschaftlichen Informatik

3.4 Wirtschaftsinformatik als Teil der Informatik

3.5 Wirtschaftsinformatik als Teil der Betriebswirtschaftlichen Informatik

3.6 Wirtschaftsinformatik als Teil der Informatik

3.7 Wirtschaftsinformatik als Teil der Betriebswirtschaftlichen Informatik

3.8 Wirtschaftsinformatik als Teil der Informatik

Meinen lieben Eltern,
insbesondere meinem
Vater, Hans Weinbauer
in Dankbarkeit

4. Zusammenfassung

5. Literaturverzeichnis

6. Anhang

6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

6.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

6.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

6.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

6.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

6.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

6.7 Zusammenfassung der Ergebnisse

6.8 Zusammenfassung der Ergebnisse

6.9 Zusammenfassung der Ergebnisse

6.10 Zusammenfassung der Ergebnisse

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
2	Kritische Literaturübersicht	3
2.1	Polychemotherapie beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle	3
2.2	Nebenwirkungen der Polychemotherapie	5
2.3	Entstehungsmechanismen der unerwünschten therapeutischen Effekte	10
2.4	Vorgehen bei der Cytostase	11
2.5	Spurenelemente im menschlichen Organismus	19
2.5.1	Vorkommen und Aufgaben der Elemente Ca, Cu, Fe, Mg, P, Zn und Zn	19
2.5.2	Normwerte und Verschiebungen der Spurenelemente	23
2.6	Auswirkungen von Spurenelement-Konzentrationsverschiebungen auf den Organismus	25
3	Eigene Untersuchungen	27
3.1	Aufgabenstellung	27
3.2	Aufschlüsselung des Patientengutes	28
3.2.1	Laborparameter und Funktionsprüfungen	32
3.2.2	Fotodokumentation	32
3.3	Gewinnung der Proben	45
3.4	Spurenelementanalytik	46
3.5	Ergebnisse	47
4	Kritik und Auswertung der Ergebnisse	51
5	Zusammenfassung	63
	Literaturverzeichnis	64

1. EINLEITUNG

Operative Maßnahmen in Verbindung mit Radiatio und intensiver Chemotherapie haben bei der Behandlung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle teilweise beachtliche Erfolge hinsichtlich der Tumor-Remission erzielt.

Der sicherste Weg jeder Tumorbeseitigung ist seine chirurgische Entfernung im Gesunden. Größte Bedeutung kommt folglich dem Ausmaß des an das neoplastische Zentrum angrenzenden Gewebes zu, das exzidiert werden muß. Ohne diesen Eingriff ist es derzeit wohl nicht möglich, echte Tumorthherapie zu betreiben.

Die spezifisch biologischen Reaktionen, die von ionisierenden Strahlen an der menschlichen Zelle hervorgerufen werden, sind seit langem bekannt. Da sich die Strahlenbelastung des Gewebes bei erneuter Radiatio addiert, ist die Grenze dieser Heilmethode durch die maximale Toleranz, die bei 6.000 rad liegt, genau definiert. Das Risiko einer Weichteil- bzw. Knochennekrose ist ein unerwünschter Effekt der Bestrahlungstherapie.

Die Verwendung chemischer Agentien um einen Tumorstillstand zu erreichen ist in der klinischen Forschung nicht neu. Dauerheilungen in größerem Umfang sind mit Chemotherapeutika allein, z.B. beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle noch nicht erzielt worden.

Klinische Maßnahmen der Tumorbekämpfung bestehen oft in einer Kombination der beschriebenen Methoden. Bei der auf die speziellen Verhältnisse im Problemkreis neoplastischen Wachstums im Mundhöhlen- und Kieferbereich abgestimmten Polychemotherapie sind Nebenwirkungen in Form von Hauterscheinungen besonders auffällig. Regelmäßig beobachtet man Akrodermatitiden, Hyperkeratosen, Stomatitiden verschiedenster Ausdehnung, Schleimhautblutungen bis hin zu ulcerösen Schleimhautläsionen, Besiedelung unterschiedlicher pathogener Keime und zum Teil vollständigen Haarausfall. Gerade die äußerst schmerzhaften Stomatitiden zusammen mit ulzerierenden Gewebsdefekten beeinträchtigen Genesungsverlauf und Allgemeinbefinden der Patienten durch die aus diesen Gründen gestörte Nahrungsaufnahme, die in einzelnen Fällen sogar unmöglich wird, ganz besonders. Starke Behinderung bei der Atmung und die in der Regel vollständig reversible Alopezie sind in Zusammenhang mit der vom Schicksal

geprägten psychischen Verfassung eines Tumorpatienten nicht geeignet, eine positive Einstellung zu den eingeleiteten Behandlungsmaßnahmen zu fördern.

Die sich je nach histologischem Differenzierungsgrad ändernden Vaskularisationsverhältnisse regulieren die Zytostatikum-Konzentrationen in einzelnen Gewebetypen. Zytotoxische Wirkungen auf gesunde Epithelien, die wegen ihrer physiologisch zytologischen Feinstruktur gesteigerte Sensibilität aufweisen, werden gegenwärtig als hauptsächlich anatomische Mikrostrukturen betreffende Ursachen von Nebenwirkungen an der Haut diskutiert. Mit auf die Feinregelungsmechanismen gerichtetem Blick, d.h. auf die Homöostase im Ultrastrukturbereich, interessierte die gezielte Frage inwieweit eine Mineral- und Spurenelementstoffwechselstörung an diesen Hautreaktionen mitbeteiligt sein kann. Besteht bei Tumorpatienten bereits vor Einleitung der Therapie ein Mangel an Spurenelementen, der durch Substitution ausgeglichen werden könnte? Die mit dem therapeutischen Vorgehen ständig interferierenden pathologischen Hautveränderungen wären dann auf diese Weise unter Umständen günstig zu beeinflussen.

Das weiterführende Ziel dieser Untersuchung besteht in dem Bestreben, unerwünschte Therapiefolgen weitgehend zu reduzieren, um auf diese Weise eine Entlastung des Krebspatienten herbeizuführen.

2. KRITISCHE LITERATURÜBERSICHT

Die grundlegenden Arbeiten von BITTER (1973 a,b), KREIDLER (1976), ESSER (1977), HÖLTJE und BURKHARDT (1977) an verschiedenen deutschen Kieferkliniken haben die antineoplastische Chemotherapie den bislang bestehenden klassischen Krebstherapiesäulen Chirurgie und Strahlenbehandlung hinzugefügt. SCHRÖDER und HEYDEN (1981) betrachten andererseits die zytostatische Therapie als noch nicht etabliert.

2.1. Polychemotherapie beim Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle

Onkologen sind sich weitgehend darüber einig, daß effektive Kombinationen zytostatischer Substanzen zu besseren Ergebnissen führen, als die Monotherapie. Unter dem Eindruck der Behandlungsergebnisse mit Bleomycin (BLM) allein - als neues Antibiotikum von UMEZAWA (1965) vorgestellt - hatte WEIDAUER (1972, 1973) auf nur kurz anhaltende Tumor-Remissionen hingewiesen. RITTER und GANZER (1976) bestätigten die unbefriedigenden Erfolge einer BLM-Monotherapie. Von enttäuschenden Resultaten mit BLM als reiner Monosubstanz sprechen SCHRÖDER und HEYDEN (1981). Experimentelle Studien von SCHLEGEL (1968) und die Arbeit von GLASOWSKI (1977) zeigten bei lokaler, intratumoraler Applikation von BLM keine wesentliche Therapieverbesserung. So hatte sich die Anwendung von Methotrexat (MTX) als Infusionstherapie, bzw. Perfusionstherapie (RICHARD u. Mitab., 1973; SCHEUNEMANN, 1975; KREIDLER 1976; KOCH u. Mitab., 1981; KREIDLER und PETZEL, 1983) mit und ohne Leucovorin (BILDER und HORNOVA, 1970) im Vergleich zur alleinigen Bleomycin Therapie als effektiver erwiesen, erreichte jedoch nicht die guten Resultate einer Kombinationsbehandlung von MTX, Leucovorin und BLM (BITTER, 1973a, 1973 b, 1975; DE VITA u. Mitab., 1975; SCHEUNEMANN, 1975; WALDHART und RÖTHLER, 1975; LACCOURREYE u. Mitab., 1984). Die Liste der Substanzen, die man bei malignen orofacialen Tumoren für wirksam erachtet, enthält alkylierende Agentien, Antimetaboliten, Antibiotika, Pflanzenalkaloide ebenso auch Metall-Komplexe, wie in Tabelle 1



dargestellt:

METHOTREXAT (MTX)	ADRIAMYCIN
HYDROXYUREA	5 - FLUOROURACIL
CYCLOPHOSPHAMID	BLEOMYCIN (BLM)
VINBLASTIN	CIS - PLATIN
VINCRISTIN	DOXORUBICIN

Tabelle 1: Medikamente bei der Behandlung bösartiger Hals- und Kopf-Tumoren (modifiziert nach WITTES, 1980)

Zu jeder zytotoxischen Substanz gibt es eine Vielzahl verschiedenster Kombinations- und Anwendungs-Schemata (LEONE und OHNUMA, 1979; CREAGAN u. Mitab., 1981; ERVIN u. Mitab., 1981; BÖHEIM u. Mitab., 1982; DAVIS u. Mitab., 1983; LACCOURREYE u. Mitab., 1983; VOGL u. Mitab., 1983; JOSE u. Mitab., 1984; LESTER u. Mitab., 1984; NISSENBAUM u. Mitab., 1984; ROBINSON u. Mitab., 1984; SHEETZ u. Mitab., 1984; SPAULDING u. Mitab., 1984; VOGL u. Mitab., 1984).

Insgesamt wurden mit dem Folsäureantagonisten MTX aus der Reihe der Antimetaboliten die besten Erfahrungen gesammelt (SCHRÖDER und HEYDEN, 1981; BRUNTSCH u. Mitab., 1982; MORTON, 1984). Er hemmt kompetitiv die Dihydrofolat-Reduktase und blockiert hierdurch die Desoxiribonukleinsäure- (DNS) und Ribonukleinsäure- (RNS) Synthese (LEDERLE, 1982), aktiviert jedoch gleichzeitig die Thymidinkinase und eröffnet damit einen Umgehungsweg zum Thymidin-Mono-Phosphat (TMP). BLM inhibiert diesen Weg an der Stufe von Thymidintriphosphat (TTP) nach DNS (UMEZAWA u. Mitab., 1972; BITTER, 1973b), bzw. führt auch konzentrationsabhängig (MÜLLER, 1975) zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen der DNS (SUZUKI, 1969). BLM arretiert weiterhin reversibel das Tumorzellwachstum in der G₂-Phase (BARRANCO, 1973; SCHMIDSEDER, 1981). Es wird davon ausgegangen, daß dieses nach Beenden der Antibiotikumszufuhr im Übergang

von G₂ zur S-Phase partiell synchronisiert fortschreitet. Dies hat zur Strahlenbehandlung nach Teilsynchronisation mit Bleomycin (NITZE u. Mitab., 1972; SCHUMANN u. Mitab., 1974; KUTEN u. Mitab., 1983; HOLLMANN u. Mitab., 1984) geführt, war jedoch nicht von einer offensichtlichen Verbesserung der Therapie begleitet (WANNENMACHER u. Mitab., 1975; ESSER, 1977; ESSER u. Mitab., 1979).

Aufgrund seiner Eigenschaften und wegen fehlender Nebenwirkungen auf das Hämatopoetische-System (BITTER, 1973a) sowie nicht beobachteter Kreuz-resistenz zu anderen üblichen Zytostatika (MACK, 1976) eignet sich Bleomycin besonders gut zur Kombination mit MTX. Ein weiterer Vorteil liegt in der Verwendung von Citrovorumfaktor Leucovorin (SINGER u. Mitab., 1978), das als spezifisches Antidot des Antimetaboliten MTX zur Verminderung von dessen Toxizität, insbesondere der Suppression des hämatopoetischen Systems, führen soll (WALDHART und RÖTHLER, 1975; SAUER u. Mitab., 1979).

Im Gegensatz dazu, berichten HONG und BROMER (1983) von keiner offensichtlichen Therapie-Verbesserung durch kombinierte Chemotherapie bezüglich Ansprechrate, Remissionsdauer und Gesamt-Überlebenszeit. Die Anwendung aggressiver Mehrfach-Substanz-Kombinationen führt nach ihren Erfahrungen zu bedrohlichen toxischen Reaktionen und bringt, wenn überhaupt, nur mäßigen Vorteil gegenüber einer Monotherapie mit den wohlbekannten Standard-Agentien MTX und Cisplatin. VOGL u. Mitab. (1983,1984) schließen sich mit ihren Untersuchungsergebnissen diesem Standpunkt prinzipiell an.

2.2. Nebenwirkungen der Polychemotherapie

In der Literatur finden sich gehäuft Berichte über Patienten, bei denen wegen klinisch relevanter Nebenwirkungen - gestörte Nieren-, Lungen- oder Leberfunktion, Leukopenie, Thrombopenie, Stomatitis 3. Grades oder allergischer Reaktion - die Therapie vorübergehend unterbrochen oder sogar abgebrochen werden mußte (WEIDAUER und SINGER, 1981; BRUN u. Mitab., 1984). Zu den dramatischen Überempfindlichkeitsreaktionen gehört zweifellos die Knochenmarksdepression (DEVITA, 1982), die zu den

unerwünschten Effekten von MTX gezählt wird. Die Gabe von adäquaten Mengen Leucovorin oder Thymidin, wobei sich letzteres nach CHABNER und MYERS (1982) als weniger zuverlässig zeigt, soll diese abschwächen, kann jedoch bei Bestehen einer renalen Dysfunktion den Exitus nicht verhindern (BRUN u. Mitab., 1984). Direkte Nephrotoxizität seitens MTX wurde bei den üblichen Dosierungen selten gefunden. Diese war jedoch zusammen mit ausgeprägter Ototoxizität, Neuropathien sowie erheblicher Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens und Sepsis im Falle der gemeinsamen Verabreichung mit dem Zytostatikum BLM, Cis-Platin, und/oder Vincristin für eine angestrebte Kurativtherapie nicht geeignet (WEIDAUER und SINGER, 1981; HILL u. Mitab., 1984; ROSSO u. Mitab., 1984). BITTER (1972) konnte methotrexatbedingte Schleimhautnekrosen immer in der ganzen Mundhöhle beobachten. Über das Auftreten von toxischer Mukositis berichten auch SCHMIDSEDER und MÜLLER (1978b). Die Gesamtheit der Nebenwirkungen die z.B. Methotrexat hervorrufen kann, sind in der Tabelle 2 aufgelistet:

1. Hämatopoetisches System

Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Hypogammaglobulinämie, Knochenmarksdepression

2. Schleimhäute

Mukositis der Mund- und Rachenschleimhaut, Ulzerationen der Mundschleimhaut u. d. Magen-Darm-Traktes sowie intestinale Blutungen mit Perforationsgefahr

3. Magen-Darm-Trakt

Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall

4. Urogenitaltrakt

Nierenfunktionsstörungen, Azotämie, Zystitis, Blasenschleimhautulcerationen mit Hämaturie, Störg. d. Spermiogenese (reversibel nach Absetzen des Medikaments) Teratogenität

5. Leber

Akute Lebernekrose, Leberverfettung, portale Fibrose, Zirrhose

6. Lunge

Husten, Tachypnoe, bilaterale Lungeninfiltrate, Lungenfibrose

7. Haut und Hautanhangsgebilde

Exantheme, Erytheme, Juckreiz, Photosensibilität, als schwere toxische Erscheinungen: Vasculitis oder ausgedehnte herpetiforme Hauteruptionen (Lyell-Syndrom); Haarausfall

8. (Zentral)-Nervensystem

(besond. nach intrathek. Applikation)
Kopfschmerzen, Benommenheit, Sehstörungen, Aphasie, Schwindel, Erbrechen, Krampfanfälle, Lähmungen, Psychosen; Schmerzen, Muskelschwäche oder Parästhesien in den Extremitäten

9. Sonstige Nebenwirkungen

Allergische Reaktionen, Fieber (bedarf Abklärung gegenüber bakt. o. mykotischer Septikämie!), Immunsuppression, Stoffwechselstörungen, Osteoporose.
Bei akuter lymphat. Leukämie oft Schmerz i. li. Oberbauch (Entzündung der Milzkapsel durch Zerstörung der leukämischen Zellen)

10. Therapiezwischenfälle können nicht ausgeschlossen werden!

Tabelle 2: Nebenwirkungen von Methotrexat, die vorwiegend in Geweben mit einer erhöhten Zellteilungsrate auftreten können (LEDERLE, Produktinformation, Wolfratshausen, 1982).

Die Problematik der Applikation einer genügend hohen Dosis eines Antitumor-Medikaments um neoplastisches Zellwachstum zu stoppen und einer dabei dem Patienten zumutbaren toxischen Wirkung auf gesunde Gewebe begegnet jedem Therapeuten, der mit diesen hochpotenten Substanzen malignes Wachstum bekämpft (MILLION u. Mitab., 1982).

Die bekannten Nebenwirkungen von Bleomycin gleichen im allgemeinen denen anderer Zytostatika (PFISTER, 1971). Untersuchungen von LEHANE u. Mitab. (1975) zufolge hat BLM keine Nebenwirkungen auf das hämatopoetische System, ist nicht immunsuppressiv, nicht kardiotoxisch, nicht neurotoxisch. Besondere Aufmerksamkeit erfordert jedoch die gefürchtete Lungen-"Fibrose", da in einzelnen Fällen über einen letalen Ausgang berichtet wurde: KROUS (1973); PASCUAL u. Mitab. (1973); IACOVINO u. Mitab. (1976); FILIPEK (1983); LESTER u. Mitab. (1984); SPAULDING u. Mitab. (1984). BONADONNA und Mitarbeiter (1972) beschreiben sogar ein

Fortschreiten der Lungenveränderungen nach einem langen therapiefreien Intervall. Ebenso beobachteten BURKHARDT u. Mitab. (1977) bei relativ jungen Patienten in gutem Allgemeinzustand Bleomycin - typische Lungenveränderungen, die erst 8 Monate, bzw. eineinhalb Jahre im Anschluß an die Therapie zum Tode führten. In dieser für das detaillierte Verstehen eben aufgezählter Lungenkomplikationen wichtigen Untersuchung, stellten sie unter anderem Endothelschäden fest, außerdem disseminierte, intravasale, fibrinreiche Mikrothromben sowie hyaline Thromben in der terminalen Lungenstrombahn. Entgegen einer weitverbreiteten Vorstellung handelt es sich bei der "Bleomycin-Lunge" demzufolge nicht um eine primär interstitielle Pneumonie mit nachfolgender diffuser interstitieller Fibrose. Korrekt findet sich ein BLM-induzierter Endothelschaden mit anschließender Mikrothrombenbildung, der an der multifaktoriellen Pathogenese dieses Lungensyndroms beteiligt ist. Endothelläsionen wurden dergestalt auch von ADAMSON und BOWDEN (1974) gesehen. Die Endothelablösung von der Lamina elastica interna der Arteriolen erklärt nach HÖLTJE und BURKHARDT (1977), die von ihnen beobachteten Nekrosezonen im Bereich der Akren; nämlich eine trockene Nekrose, begleitet von starken Schmerzen. Gewebenekrosen des Mundbodens mit Gingiva-Ulzerationen beschreiben auch MILLION u. Mitab. (1982). Das Auftreten von heftigster Mukositis und Urtikaria führte zu BLM-induziertem Therapieabbruch (CORTES u. Mitab., 1981). Die Autoren SINGER und WEIDAUER (1980) unterscheiden Nebenwirkungen, die als tolerabel angesehen werden von solchen, die klinische Relevanz besitzen. Verglichen mit Untersuchungsergebnissen von KIEFER (1973) sind tolerable Nebenwirkungen in ihrer Art und Häufigkeit der Tabelle 3 zu entnehmen:

Nebenwirkungen nach:	KIEFER	SINGER/WEIDAUER
Haarausfall	88 %	75 %
Parästhesien	83 %	
Exanthem		
Gelenkschwellungen	77 %	10 %
Hyperkeratosen	72 %	15 %
Fieber bis 38 Grad		8 %
Fieber bis 39 Grad		4 %
Stomatitis 1. Grad	66 %	18 %
Zungenbrennen	22 %	
Herpes simplex	11 %	

Tabelle 3: Häufigkeit von Nebenwirkungen der Chemotherapie (in%,
modifiziert nach KIEFER, 1973; SINGER und WEIDAUER, 1980)

Zu den klinisch relevanten Nebenwirkungen, die als Ausdruck der Toxi-
zität der cytostatischen Therapie beschrieben werden, zählen die in
Tabelle 4 aufgelisteten unerwünschten Effekte:

Nebenwirkungen mit klin. Relevanz
Stomatitis 3. Grades
Leukopenie, unter 1.000/mm ²
Thrombozytopenie, 50.-100.000/mm ²
Kreatininanstieg über 1,3mg/dl
MTX - induzierte Hepatitis
BLM - Lunge
arzneimittelinduzierte Todesfälle (sog. Lyell-Syndrom)

Tabelle 4: Klinisch relevante Nebenwirkungen antineoplastischer
Chemotherapie (nach SINGER u. WEIDAUER, 1980)

Eine Verstärkung der Nebenwirkungen bei begleitender Strahlenbehandlung hat KREIDLER (1976) beobachtet.

2.3. Entstehungsmechanismen der unerwünschten therapeutischen Effekte

In Verbindung mit den zur Diskussion stehenden Nebenwirkungen sind bisher in der Literatur wenig befriedigende Erklärungen zu finden. Unerwünschte Therapieeffekte welche als Folge cytostatischer Behandlung beobachtet werden, teilen CHABNER und MYERS (1982), am Beispiel von MTX in zwei Kategorien ein.

Sie entstehen:

- Zum einen wegen der Medikamentwirkung, auf schnell proliferierende Gewebe: z.B. Knochenmark, Epithelien des Intestinaltrakts einschließlich des Cavum Oris.
- Zum anderen aufgrund toxischer Einflüsse auf sich nicht teilende Zellverbände, die in ihrem Auftreten wenig vorhersehbar sind.

Das zytostatisch wirksame Antibiotikum BLM zeigt große Affinität zum Plattenepithel (UMEZAWA, 1965), und reichert sich vornehmlich im Epithel der Haut an (BITTER, 1973b; BURKHARDT u. Mitab., 1976). Es finden sich jedoch auch hohe Konzentrationen in der Lunge, den Nieren und in der Lymphe (WANNENMACHER u. Mitab., 1975). KIEFER (1973) fand in unter BLM aufgetretenen Gewebsdefekten wohl eine Kernschädigung, aber keine pathologische Mitosebildung. Gestörte Wundheilung, mit ausgeprägter, verlängerter exsudativer Wundheilungsphase und verzögerter, abgeschwächt ablaufender Proliferationsphase wurde von SCHMIDSEDER und MÜLLER (1978b) beschrieben. Anhand von weiterführenden Studien bezüglich Angioarchitektur und der daraus resultierenden Verteilungs- und Wirkungsmechanismen von BLM im Tumorgebiet (SCHMIDSEDER und NOMA, 1977), kann davon ausgegangen werden, daß die Konzentration des Antibiotikums in den jeweiligen Geweben von der Aktivität der BLM-inaktivierenden Enzyme abhängt. Dies besagt, daß bei höher differenzierten Tumoren mit einem geringeren Abbau des Bleomycin und so mit einer intensiveren Wir-

kung gerechnet werden kann (SCHMIDSEDER und MÜLLER, 1978 a).

Übertragen auf die Verhältnisse an der Haut, bzw. den Hautanhangsgebilden, würde das einer funktionellen Erklärung der beobachteten pathologischen Reaktionen entgegenkommen. CALMAN u. Mitab. (1980) sehen die toxischen Wirkungen unter anderen auch auf das Epithelgewebe des Patienten als Ergebnis der relativ unspezifischen Hemmung der Zellerneuerung, desgleichen BÜRKLE u. Mitab. (1982). SINGER u. Mitab. (1984) erklären eine signifikant stärkere Wirkung von BLM auf Plattenepithelien mit dem von BÜRKLE u. Mitab. (1982) postulierten größten Bleomycineffekt auf Gewebe mit höchstem "Turnover" (Zellteilungsrate). Sinngemäß erklärt der wissenschaftliche Beratungsdienst der BLM-Herstellerfirma MACK (1984) den antibiotischen Effekt auf die Nebenwirkungen an Haut und Anhangsgebilden.

Den Ausführungen von BRUNTSCH u. Mitab. (1982) entsprechend, werden aber hypoxische Zellen in mangelhaft durchbluteten Geweben durch Zytostatika kaum beeinflusst.

2.4. Vorgehen bei der Zytostase

An der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie der Ludwig Maximilians Universität München kommt die kombinierte zytostatische Therapie mit Bleomycin, Leucovorin und Methotrexat nach dem "BITTER-Schema" (1975) in einer von DIEBERT (1982) dem zirkadianen Klinik-Rhythmus angepassten Modifizierung zur Anwendung. Mit Hilfe dieses "Therapieschemas" (Abb. 1 bis Abb. 6) wurde die Kontrolle und Dokumentation des Therapieverlaufs vorgenommen.

Folgende allgemeine Daten wurden damit ermittelt: Familien- und Vorname des Patienten, sowie das Geburtsdatum und das Datum des Beginns der Zytostase. Routinemäßig prätherapeutisch durchzuführende Untersuchungen, die Fotodokumentation des Tumors und der auftretenden Nebenreaktionen mit deren Beschreibung sind neben den therapie-zyklusspezifischen klinischen Prüfungen angeordnet.

Intraarterielle Therapie (SCHEUNEMANN, 1964; RICHARD u. Mitab. 1973; KOCH u. Mitab., 1981) hat keine eindeutige Überlegenheit der einfacher

zu applizierenden systemischen Therapie gezeigt (BITTER, 1972; BITTER und BIER, 1978; BIER u. Mitab., 1979; ZIELKE-TEMME u. Mitab., 1980; WEIDAUER und SINGER, 1981; KREIDLER und PETZEL, 1983; BIER u. Mitab., 1984). Aus diesem Grund wurde die intravenöse Gabe über zentralen Zugang ausgewählt. Unterschriftliche Gegenzeichnung im Therapieschema sichert auch die termingerecht erfolgte Verabreichung der Zytostatika. Auf diese Weise kontrollierbar, kann die Applikation von Leucovorin als i.m. Injektion z.B. von der Nachtschwester ausgeführt werden.

KLINIK FÜR KIEFERCHIRURGIE DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Therapieschema Bleo-MTX-Therapie

Pat. Name..... geb.....

Vor Beginn der Therapie:

1. Rö-Thorax (mit Hinweis auf beginnende Bleomycin-Methotrexat-Therapie)
2. Differentialblutbild + Labor
3. Lungenfunktionsprobe
4. Fotodokumentation des Tumors
5. Mit Beginn der Therapie: tägl. 2x 1 Ampulle CALCIPARIN (früh und abends,

Täglich:

Leukozyten + Thrombozyten + harnpflichtige Substanzen

Nach jedem Zyklus:

1. Rö-Thorax
2. Großes BB + Labor
3. Lungenfunktionsprobe
4. Fotodokumentation

Beurteilung des Primärtumors

- () völliger Schwund
- () Verkleinerung
- () gleichbleibend
- () weiteres Wachstum

Subjekt. Beurteilung durch den Patienten

- () Besserung
- () gleich
- () Verschlechterung

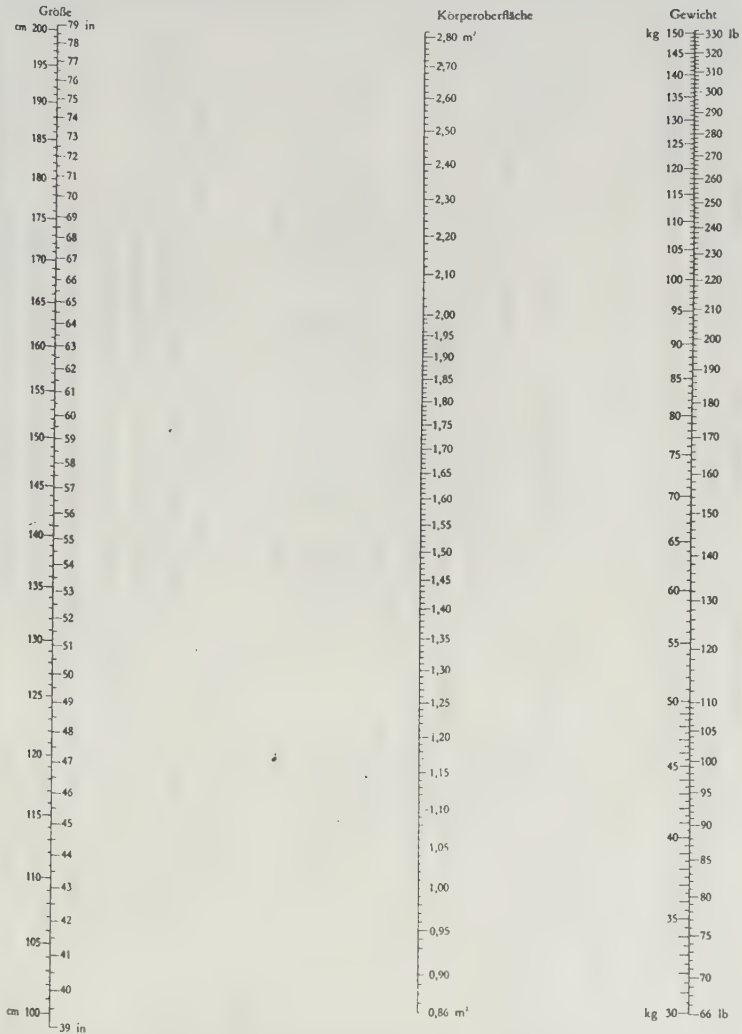
Nebenwirkungen: Jeweils Datum des 1. Auftretens (z.B. 2. Zyklus, 4. Tag)

1.	...Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens	
2.	...Stomatitis	
3.	...Hyp-, Parästhesien	
4.	...Dermatosen	
5.	...Haarausfall	
6.	...Lungenfibrose	
7.	...Pneumonie	
8.	...Durchfall	
9.	...Schleimhautblutung	
10.	...Ödeme	
11. ..	...Leukopenie unter 1000 Z/mm^3	14
12.	...Thrombopenie unter 100000 Z/mm^3	
13.	...Beeinträchtigung der Leberfunktion	
14.	...Beeinträchtigung der Nierenfunktion	
15.	...Andere	

Körperoberfläche Erwachsener

533

Monogramm zur Bestimmung der Körperoberfläche aus Größe und Gewicht¹



¹ Nach der Formel von Du Bois und Du Bois, *Arch. intern. Med.*, 17, 863 (1916) $O = C \cdot H^{0,725} \cdot G^{0,725}$ 71,84, oder:
 $\log O = \log C + 0,425 \cdot \log H + 0,725 \cdot \log G$ Körperoberfläche in Quadratcentimeter, G Gewicht in Kilogramm, H - Größe in Zentimeter

Abbildung 3: Monogramm zur Bestimmung der notwendigen Dosierung des Zytostatikums

1. Zyklus

Wichtig: Der Urin muß durch Bicarbonat stets alkalisch gehalten werden (pH zwischen 7 + 8).
 Prüfung mittels Urosticks.

Viel Flüssigkeit verabreichen (tägl. 3 - 4 Liter außer den verabreichten Infusionen)

Datum		Unterschrift
1. Tag	12.00 - 8.00 (früh)	
2. Tag	8.00 - 20.00	
	20.00 - 24.00	
3. Tag	2.00 (früh)	
	14.00 - 20.00	
4. Tag	8.00 - 14.00	
5. Tag	9.00 - 14.00	
6. Tag	8.00 - 14.00	
7. Tag	8.00 - 14.00	
<u>2. Zyklus</u>		
8. Tag	12.00 - 8.00 (früh)	
9. Tag	8.00 - 20.00	
	20.00 - 24.00	
10. Tag	2.00 (früh)	
	14.00 - 20.00	
11. Tag	8.00 - 14.00	
12. Tag	8.00 - 14.00	
13. Tag	8.00 - 14.00	
14. Tag	P a u s e	

.....mg METHOTREXAT (MTX) in 500 ml NaCl
 75 mg (=25 Amp.) LEUKOVERIN in 500 ml NaCl
 1 Amp. BLEOMYCIN in 500 ml NaCl
 12 mg (= 4 Amp.) LEUKOVERIN i.m.
 1 Amp. BLEOMYCIN in 500 ml NaCl
 1 Amp. BLEOMYCIN in 500 ml NaCl
 1 Amp. BLEOMYCIN in 500 ml NaCl
 1 Amp. BLEOMYCIN in 500 ml NaCl
 1 Amp. BLEOMYCIN in 500 ml NaCl
 1 Amp. BLEOMYCIN in 500 ml NaCl
mg METHOTREXAT (MTX) in 500 ml NaCl
 75 mg (=25 Amp.) LEUKOVERIN in 500 ml NaCl
 15 mg BLEOMYCIN in 500 ml NaCl
 12 mg (= 4 Amp.) LEUKOVERIN i.m.
 15 mg BLEOMYCIN in 500 ml NaCl
 15 mg BLEOMYCIN in 500 ml NaCl
 15 mg BLEOMYCIN in 500 ml NaCl
 15 mg BLEOMYCIN in 500 ml NaCl

3. Zyklus

15.Tag 12.00 - 8.00
 16.Tag 8.00 - 20.00
 20.00 - 24.00
 17.Tag 2.00 - (früh)
 14.00 - 20.00
 18.Tag 8.00 - 14.00
 19.Tag 8.00 - 14.00
 20.Tag P a u s e
 21.Tag P a u s e

4. Zyklus

22.Tag 12.00 - 8.00
 23.Tag 8.00 - 20.00
 20.00 - 24.00
 24.Tag 2.00 (früh)
 14.00 - 20.00
 25.Tag 8.00 - 14.00
 26.Tag P a u s e
 27.Tag P a u s e
 28.Tag P a u s e

5. Zyklus

29.Tag 8.00 - 14.00
 30.Tag 8.00 - 14.00

Unterschrift

.....mg METHOTREXAT (MTX) in 500 ml NaCl
 75 mg (=25 Amp.) LEUKOVERIN in 500 ml NaCl
 15 mg BLEOMYCIN in 500 ml NaCl
 12 mg (=4Amp.) LEUKOVERIN i.m.
 15 mg BLEOMYCIN in 500 ml NaCl
 15 mg BLEOMYCIN in 500 ml NaCl
 15 mg BLEOMYCIN in 500 ml NaCl

mg METHOTREXAT (MTX) in 500 ml NaCl
 75 mg (=25 Amp.) LEUKOVERIN in 500 ml NaCl
 15 mg BLEOMYCIN in 500 ml NaCl
 12 mg (=4 Amp.) LEUKOVERIN i.m.
 15 mg BLEOMYCIN in 500 ml NaCl
 15 mg BLEOMYCIN in 500 ml NaCl

 1 Amp. BLEOMYCIN in 500 ml NaCl
 1 Amp. BLEOMYCIN in 500 ml NaCl

Fotodokumentation (Polaroidfotos)

I. Vor Beginn der zytostatischen Therapie

Nach jedem abgeschlossenen Zyklus, sowie zum Schluß der Zytostase wurde jeweils auf einem weiteren Blatt mit Polaroidfotos dokumentiert.

2.5. Spurenelemente im menschlichen Organismus

Seit Jahren sind in der medizinischen Wissenschaft eine gewisse Anzahl von Krankheiten bekannt, die in direkter Beziehung zum Mineralstoffwechsel stehen. Neben den am längsten bekannten Ionen wie Eisen, Magnesium, Natrium, Kalzium und Kalium (DEVILLE, 1978) häufen sich Berichte über die Metalle Kupfer und Zink. Von mehreren Forschern (FLOHE, 1971; GANTHER, 1976; LECHNER, 1980) wird auch das Element Phosphor bei der Bestimmung des Mineralstoffgehalts unterschiedlicher Körperkompartimente mit einbezogen.

2.5.1. Vorkommen und Aufgaben der Spurenelemente P, Zn, Ca, Mg, Fe und Cu

Spurenelemente spielen bei den Stoffwechselvorgängen im Körper eine maßgebende Rolle. Sie besitzen aufgrund ihrer Polarität, ihres elektrischen Potentials und ihrer Leitfähigkeit eine eigene Aktivität (HEGER, 1984). Die Anwesenheit von Spurenelementen ist wesentlich für die Bildung und Aktivierung verschiedener Enzyme, Enzymsysteme und Hormone (KIRCHGESSNER u. Mitab., 1975, 1976). Im Rahmen des humoralen und zellulären Abwehrgeschehens sind sie für zahlreiche modulierende Funktionen notwendig (SCHMIDT, 1982).

Phosphor (P)

In allen Zellen und Organen des Organismus ist Phosphor (P) enthalten, größtenteils im Skelettsystem und Zähnen; bis zu 80 % als Fluor-, Hydroxyl-, Karbonatapatit (ROCHE, 1984), bei einem Gesamtbestand von ca. 875 g (beim Erw.).

Elementarer Phosphor, als reaktionsfreudigstes Element der Stickstoffgruppe des Periodensystems kommt im Körper physiologischerweise nicht vor, seine Wirkung entfaltet er in stufenweisen Oxydationsstufen. In den Erythrozyten liegt er größtenteils in Form von Phosphorsäureestern vor, als Nukleotid, Zuckerphosphat und Diphosphoglycerat (WISS. TAB. GEIGY, 1979). Die Phosphatide im Serum sind Bausteine des Lipidphosphors, z.B. im Lecithin und somit auch in organotroper Beziehung zum

Gehirn (LEESER, 1968; RILLING, 1985).

MCNAIR und STICKLER geben den Phosphorbedarf beim Erwachsenen mit etwa 0,9g (P) täglich an, bei Kindern 1,3g und bei Graviden mit 1,5g deutlich höher. Die max. Resorption findet im prox. Dünndarm statt, die Ausscheidung über die Nieren, als Ammonium, prim. u. sek. Natrium (Na)- und Kalium (K)-phosphat ca. 1,2g (P) im Urin pro Tag (ROCHE, 1984).

Zink (Zn)

Der Zinkbestand des erwachsenen Menschen wird mit ca. 1,4 - 2,3g Zink (Zn) angenommen, von denen etwa 20% in der Haut vorliegen (UNDERWOOD, 1977). Besonders zinkreich sind weiterhin Prostata, Muskulatur, Leber und manche Teile des Auges (PRASAD u. Mitab., 1963a; MIKAC-DEVIC, 1970). Zink wird im periodischen System als leitendes Element der 2. Nebengruppe hinsichtlich der polaren Stellung der Metalle besonders charakterisiert: wegen verhältnismäßig leichter Elektronenabgabe unter Bildung maximal 2-wertiger Kationen ist Zink das chemisch aktivste Metall von unedlem Charakter. Folglich ist gediegenes Zink sehr selten, dagegen kommt Zn in zahlreichen mineralischen Verbindungen vor (LEESER, 1968). RIORDAN und VALLEE (1976) finden Zn als Bestandteil von über 90 Enzymen, die im wesentlichen in Stoffwechsel- und Immunprozesse eingreifen. Als Zn-II-Metalloenzyme gelten Carboanhydrase- damit fundamental am Atmungsstoffwechsel beteiligt- Carboxypeptidase, die hydroxylierenden Enzyme im Zitratzyklus. Zn ist Aktivator der Nieren- und Darmphosphatase, der alkalischen Phosphatase, wirkt ferner aktivierend auf Cysteinyl-tyrosinase, Aldolase und Uricase um nur einige Aufgaben zu nennen (HALSTED und SMITH, 1970; LECHNER, 1980; BAYER, 1981 und 1983; MILACHOWSKI, 1983 und MILACHOWSKI und KEYL, 1983; SCHMIDT, 1983). Im Serum zeigt sich eine verschieden feste Bindung an die Eiweißfraktionen, wobei etwa 36% Zn locker an Albumin gebunden vorliegt (PARISI und VALLEE, 1970). Von dort kann Zn schnell an Erythrocyten, bzw. Leukocyten abgegeben werden, wobei die letzteren einen 25fachen Gehalt an Zn aufweisen gegenüber den Erythrocyten, die eosinophilen Leukozyten wiederum einen zehnmal größeren (LEESER, 1968; WISS. TAB. GEIGY, 1979). Das Committee on Dietary Allowances, Food and Nutrition Board (NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE, USA, 1980) empfiehlt eine tägliche Zink-Zufuhr von 15mg für den erwachsenen Menschen, von 20mg für die schwangere Frau und 25 mg

während der Stillzeit. Die Absorption von Zn erfolgt im wesentlichen aus verschiedenen Segmenten des Dünndarms, speziell im Jejunum (OBERLEAS, 1966; BAYER, 1983; WEIGAND, 1983). Endogenes Zn wird vorwiegend über den Darm eliminiert (SPENCER u. Mitab., 1976; COUSINS, 1979). Nach EVANS (1976) und PRASAD (1976) wird Zn in geringem Maße auch im Harn ausgeschieden.

Kalzium (Ca)

Der Gesamtkörperbestand an Kalzium (Ca) beträgt beim erwachsenen Menschen etwa 1000 - 1400 g (BAYER, 1981). Ca ist damit das häufigste Kation im menschlichen Organismus. Etwa 99% der Gesamtkörpermenge liegt im Knochen in Form von Apatitmineralien vor, nur 1% kommt extraossär vor. Der Kalziumbedarf pro Tag wird beim Erwachsenen mit 0,5 g bis 1 g angenommen (FÖRSTER, 1978), auf 1 g beim Kind und 1,5 g bis 2 g für schwangere und stillende Frauen.

Im Serum ist die Ca-Konzentration sehr konstant, die Hälfte ist in Ca-Ionen vorhanden, der Rest zum größten Teil an Proteine gebunden.

Die Resorption geht hauptsächlich im Dünndarm vor sich und wird vor allem durch Vitamin D, aber auch durch das Parathormon gesteuert (LEESER, 1968; NORDIN, 1979; BAYER, 1981). Via Faeces und durch den Harn erfolgt die Ausscheidung.

Magnesium (Mg)

Magnesium, in der Erdalkali Gruppe, eines der häufigsten Elemente der Erdkruste ist nach Kalium das zweithäufigste des zellulären Raumes (LEESER, 1968). Der Gesamtbestand des Menschen liegt zwischen 20 und 30 Gramm Mg (WACKER und PARISI, 1968). Etwa die Hälfte des im Körper vorhandenen Mg ist in Knochen und Zähnen enthalten. Das Serummagnesium findet sich zu ca. 30% proteingebunden, zu 55 - 60% ionisiert und zu 10 - 15% in Komplexbindung (PRASAD, 1961a).

Nach MUTSCHLER und VÖLGER (1982) erfolgt die Ausscheidung zu 2,5 mg/kg/Tag durch den Darm (endogenes Mg in den Fäzes) 0,3 mg/kg/Tag und 1,5 mg pro kg und Tag im Urin.

Bei den Empfehlungen für eine tägliche Zufuhr an Mg nennen verschiedene Autoren (SEELIG, 1964; HOLTMEIER, 1968; CLASSEN, 1979; NATIONAL ACADEMY

OF SCIENCE, USA, 1980) Werte von 350 - 400mg bis zu 500 - 700mg Mg für den Erwachsenen. Magnesium hat neben zahlreichen Wirkungen auf Enzymebene (BERSIN, 1963) unter anderen wichtige Funktionen im Bindegewebs- und Knochenstoffwechsel, die in der Übersicht bei SEELIG (1964) aufgelistet sind.

Eisen (Fe)

Der Serumeisenspiegel des Menschen ist deutlich abhängig von Geschlecht, Alter, Ernährungs- und Gesundheitszustand. Der Erwachsene verfügt über durchschnittlich 3 - 5g Eisen, wovon der größte Teil in Form von Hämoglobin komplex-gebunden vorliegt (SEELIG und BERGER, 1974). Als unedles Metall aus der 8. Nebengruppe des Periodensystems stellen die Wertigkeiten II und III die wichtigsten Oxidationsstufen dar, wie sie unter anderem als Fe (II)-Hydroxid mit $\text{CO}_2\text{Fe (II)-Carbonat}$ und Hydrogen- Carbonat in Kohlenhydrat - , bzw. als Fe (III) - Meta-Hydroxid im Mineralsäuren-Stoffwechsel, bei der Proteinsynthese, oder in der Zellatmung bedeutend sind (LEESER, 1968). Im Serum liegt das Eisen in dreiwertiger Form vor, nahezu vollständig an das Protein Transferrin gebunden; die Ferritkonzentration (als Speicherprotein) spiegelt nach MUNRO und LINDNER (1978) den Eisenbestand des Körpers wieder.

Der Eisenbedarf ist während der ersten 2 Lebensjahre, während Phasen schnellen Wachstums und bei Frauen zwischen Menarche und Menopause am größten. Durchschnittlich liegt die empfohlene tägliche Zufuhr zwischen 10 und 18mg Fe, Tabelle bei BAYER (1981).

Kupfer (Cu)

Der Organismus eines gesunden Erwachsenen enthält zirka 80 bis 150mg Kupfer (CARTWRIGHT und WINTROBE, 1964). Eine ausgeglichene Kupferbilanz wird bei einer täglichen Aufnahme von 2 - 5mg Cu erreicht (CARTWRIGHT und WINTROBE, 1964a; BAYER, 1981). Kupfer ist Bestandteil zahlreicher Enzyme, z.B. des Warburg'schen Atmungsferments, der Cytochrom-Oxidase und der Superoxid-Dismutase (Erythrocyuprein), Übersicht bei O'Dell (1976). Im Serum finden sich etwa 93% des Cu an Ceruloplasmin (= Ferrooxidase I) gebunden, woran die enge Koppelung Fe-Kupferstoffwechsel deutlich wird. Die Transportform des Cu erscheint an Albumin

und Aminosäuren gebunden im Blut (LENTNER und EGGSTEIN, 1976).

Das relativ kupferreichste Organ stellt die Leber dar. Die Ausscheidung von Cu erfolgt vornehmlich im Urin (SCHEINBERG und STERNLIEB, 1976).

2.5.2. Normwerte und Verschiebungen der Spurenelemente

Die sogenannten Spurenelemente, die in sehr geringen Häufigkeiten im menschlichen Organismus vorhanden sind, wurden vornehmlich aus methodischen Gründen in der Medizin bisher relativ wenig beachtet. Abhängig von der Art der Bestimmungsmethode (MIKAC-DEVIC, 1970) finden sich in der Literatur zum Teil erhebliche Abweichungen der Normwerte. Die Optimierung der Bestimmungsmethoden, wobei spektralanalytische Untersuchungsverfahren (3.3) zuverlässige und präzise Elementwerte garantieren, lassen sie als Methode der Wahl bezeichnen.

Die in Tabelle 5 verzeichneten Normwerte wurden sämtlich mittels Atom-Emissions-Spektrophotometrie (AES) ermittelt, wobei die in den wissenschaftlichen Tabellen GEIGY (1979) und bei IYENGAR und Mitarbeitern (1978) angegebenen Werte zugrunde gelegt wurden.

	Normwert mg/l	±
P	112,0	± 11,5
Zn	0,98	± 0,1
Ca	95	± 1,5
Mg	21,5	± 1,6
Fe	1,08	± 0,2
Cu	0,98	± 0,1

Tabelle 5: Spurenelement-Normwerte (mod. nach IYENGAR u. Mitab., 1978 WISS. TAB. GEIGY, 1979). Die Angaben für P beziehen sich auf den Gesamt-Phosphor, die für Cu entsprechen dem Wert für männliche Erwachsene.

Während der Schwangerschaft kommt es physiologischerweise nicht selten zu einem Mangel an essentiellen Spurenelementen (KÖHLER, 1981). Als eine der Ursachen kommt die hormonelle Umstellung in Frage (DORN und GÜNTHER, 1970; KIRCHGEßNER u. Mitab., 1976). Unter der Einnahme von Antikonceptiva zeigt sich z.B. in ähnlicher Weise eine Verschiebung der Relation zwischen Kupfer und Zink, mit Abnahme der Zink- und Zunahme der Kupferkonzentration im Serum (HALSTED u. Mitab., 1968; ZUMKLEY u. Mitab., 1983). Starkes Schwitzen, sowie erhöhte Ausscheidung im Urin beeinflussen nach PRASAD und Mitarbeitern (1963b) und PFEILSTICKER (1965) die Spurenelementkonzentration, jedoch nicht nachhaltig, da diese Verluste über Umverteilungsmechanismen in kurzer Zeit, manchmal dauert es nur einige Tage, wieder ausgeglichen werden (WANNEMACHER, 1976).

Die wichtigsten Spurenelemente kommen in ausreichendem Maße in der Nahrung der westlichen Länder vor (FÖRSTER, 1978). Bestimmte Bestandteile, z.B. in einer faserreichen Kost die sogenannten Phytate (Inositol-hexaphosphat) binden Spurenelemente, in diesem Fall Zink, indem sie einen nicht resorbierbaren Komplex bilden (HALSTED u. Mitab., 1972; REINHOLD u. Mitab., 1976; FRÖLICH, 1983; HAMBIDGE, 1983). KIRCHGEßNER und ROTH (1975) zeigen, daß eine durch Mineralstoffmangel reduzierte Nahrungsverwertung Ursache fundamentaler Defekte in biochemischen Prozessen ist. Langanhaltende chronische Infektionen, sowie Alkoholabusus führen zu deutlichen Verschiebungen im Spurenelement-Gleichgewicht (SEELING, 1977; SEELING u. Mitab., 1975; GROßMANN u. Mitab., 1978; FREY, 1979).

Konzentrationsveränderungen in verschiedenen Geweben und Körperflüssigkeiten aufgrund medizinischer Behandlung sind bereits für mehr als 30 Spurenelemente bekannt (MICHEL, 1983). Der Kontakt der Körperflüssigkeiten mit Medikamenten, verschiedensten Chemikalien, kontaminierten Drogen, führt über Absorption, unphysiologische Ablagerung zu meßbaren Verschiebungen (KLINGBERG u. Mitab., 1976; SEELING u. Mitab., 1978). So können diagnostische Maßnahmen wie Röntgenaufnahmen, insbesondere unter gleichzeitiger Verwendung von Kontrastmitteln oder jodhaltigen Präparaten einen direkten Einfluß auf die Spurenelementkonzentration der Blutprobe haben (DORAN u. Mitab., 1980). Operationsstress und Verletzungen, Verbrennungen sind ebenso für diese Veränderungen ursächlich, wie hochdo-

sierte Strahlenbehandlung (AHNEFELD u. Mitab., 1972; BEISEL u. Mitab., 1972; FODOR u. Mitab., 1973; PORIES u. Mitab., 1976; MESSING u. Mitab., 1977; MICHEL, 1983). Über drastische Spurenelement-Verschiebungen bei parenteralen Ernährung berichten MESSING u. Mitab. (1977), SEELING u. Mitab. (1978) und HEROLD u. Mitab. (1979). Nach DREWS und Mitarbeitern (1978) interferieren Bluttransfusionen bzw. Plasma Substitution mit der physiologischen Spurenelement-Homöostase. Bei Hämodialyse-Patienten werden gewaltige Konzentrationsänderungen des Spurenelementstatus mit Tendenz zur toxisch pathologischen Wirkung beobachtet (BURGE u. Mitab., 1979; CULLMANN und VLAHO, 1981; MICHEL, 1983).

2.6. Auswirkungen von Spurenelement-Konzentrationsverschiebungen auf den Organismus

Von einer sehr großen Zahl dieser Elemente ist bereits bekannt, daß sie von essentieller Bedeutung sind. Nach einer Definition von ZUMKLEY (1983), können sie in allen lebenden gesunden Geweben nachgewiesen werden und führen bei Entzug zu Mangelercheinungen, die bei Zugabe wieder abklingen. Diesem Mangel ist ein umschriebener biochemischer Defekt auf molekularer Ebene zuzuordnen. Dementsprechend wäre zu erwarten, daß die klinischen Manifestationen der Mangelzustände ebenfalls spezifisch sind. Bei ausgeprägtem Defizit kann das gelegentlich der Fall sein, z.B. als retardiertes Wachstum im Zusammenhang mit Hypogonadismus, teilweise mit ungewöhnlicher Lebervergrößerung und Eisenmangelanämie kombiniert, wie PRASAD und Mitarbeiter (1961, 1963a) bei ägyptischen und iranischen (HALSTED u. Mitab., 1972) Jugendlichen ein Mangel an Zink als ursächlich beschrieben haben. Über Krankheitsbilder mit Zink-Mangelercheinungen finden sich in der Literatur eine zunehmende Anzahl an Berichten: verzögerte Wundheilung (PORIES u. Mitab., 1967; HALLBÖCK und LANNER, 1972; WARREN und WACKER, 1976); Geschmackstörungen (BURGE u. Mitab., 1979); Verschiebungen im Vitamin A Metabolismus mit daraus resultierender Dysfunktion der Retina (SMITH u. Mitab., 1973; SCHÖLMERICH und WIETHOLTZ, 1984); bei Männern kann es zu Potenzstörungen und Oligospermie kommen (LINDEMAN u. Mitab., 1980); sowie das klassische Krankheitsbild aufgrund

einer Behinderung im Zinkstoffwechsel entstehend, die Acrodermatitis enteropathica von MOYNAHAN (1974) als durch einfache Zink-Substitution heilbar beschrieben.

Ihr Verlauf endete zuvor immer letal. Sie ist ein autosomal rezessiv erbliches Leiden, das im frühen Kindesalter auftritt und durch eine pustulöse Dermatitis, speziell um die natürlichen Körperöffnungen und der vorspringenden Teile von Stamm und Extremitäten geprägt wird. Das Menkes-Syndrom (Kinky-Hair-Syndrom) und Morbus Wilson mit dem pathognomonischen Kayser-Fleischer Ring in der Hornhaut des Auges (ROCHE, 1984) treten als angeborene Störungen des Kupferstoffwechsels auf (SCHEINBERG und STERNLIEB, 1976), Hämochromatose und Transferrinmangel innerhalb des Eisenstoffwechsels (AGGETT, 1984). Der Phosphatdiabetes, Typ Fanconi, als Pseudohyperparathyreoidismus stellt eine meist X-chromosomal erbliche Stoffwechselstörung des anorganischen Phosphats dar (ROCHE, 1984).

Unter totaler parenteraler Ernährung wurden neben Zinkmangel mit Hautläsionen (FODOR u. Mitab., 1972; OTA u. Mitab., 1976; BIERBACH u. Mitab., 1979) im Speziellen über Störungen in der Fe-Absorption von MAGNUSSON und Mitarbeitern (1979) berichtet. Ein Defizit oder eine Verschiebung dieser Elemente führt zu einer mannigfaltigen Kettenreaktion von Störungen, die nicht nur den primären Mangel verschleiert (ILCHSHYN und MENDELSON, 1982), sondern auch infolge des gestörten Stoffwechsels anderer essentieller Nährstoffe zusätzliche Störungen bewirkt (AGGETT, 1984), wie Anämie, Apathie, Anorexie und Verstärkung psychischer Veränderungen. HOLTMEIER (1984) weist eine Zinkmangelsituation bei Diabetes mellitus nach. Intoxikationen mit den von uns untersuchten Spurenelementen sind beim Menschen relativ selten, sie treten nur bei massivster Überdosierung auf (LEESER, 1968; LOMBECK, 1975; ABEL und OHNSORGE, 1979; ZUMKLEY, 1983b) und hängen immer sehr stark von der Bindungsform ab (BERSIN, 1963).

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

An der Klinik und Poliklinik für Kieferchirurgie der Ludwig Maximilians Universität München wurden in der Zeit vom 01.01.1970 bis 31.12.1982 insgesamt 190 Patienten wegen eines verhornenden oder nicht verhornenden Plattenepithel-Karzinoms der Mundhöhle behandelt. FUNK (1983) berichtet über 140 Patienten dieses Gesamtkollektivs, welche eine chirurgische und kombiniert chirurgisch-radiologische Therapie erhielten, FÜRĞ (1983) über die 50 Patienten der nicht operativen Polychemotherapie.

3.1. Aufgabenstellung

Entgegen der zu erwartenden therapeutischen Leistungssteigerung einer Zytostase nach einem Kombinationsschema (2.1), wurden bei der in unserem Haus durchgeführten antineoplastischen Chemotherapie (2.4) dennoch immer wieder ausgeprägte enorale Schleimhautläsionen, Dermatosen und andere typische Nebenwirkungen (2.2) beobachtet.

Die in 2.3 angeführten Erklärungen dieser unerwünschten Therapie-Effekte können weder befriedigen, noch ergeben Nachfragen bei den Präparatherstellern hinreichend Auskunft über die tatsächlichen Entstehungsmechanismen.

Ziel der vorliegenden Arbeit soll sein, zu prüfen ob und in welchem Umfang eine Mineral- und Spurenelementstoffwechselstörung an diesen Hautreaktionen beteiligt ist. Das Erfassen von Verschiebungen dieser Elemente im Serum erfordert subtilste Methoden der Spurenanalytik. In der Folge beschriebenen Untersuchung kam die Atom - Emissionsspektralanalyse (AES) zur Anwendung.

3.2. Aufschlüsselung des Patientengutes

Im Behandlungszeitraum von 04.08.1982 bis 01.03.1984 wurde bei insgesamt 28 Patienten mit einem Plattenepithel-Karzinom der Mundhöhle ein nicht mehr operables Stadium ihres Tumorleidens diagnostiziert, d.h. es lag bei jedem - nach der von SPIESSL (1966, 1968) auf das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle angewendeten TNM-Klassifizierung - eine Tumorgroße von T_3 vor, was einer Tumorausdehnung von größer, gleich 4 cm entspricht. Da 5 Patienten eine weitere Behandlung ablehnten, ergibt sich ein Gesamtkollektiv von 23 Patienten, das in die Studie einbezogen wurde.

"TNM" - Verteilung		(n = 23)
$T_3N_1M_0$	= 3	$T_3N_1M_1$ = 1
$T_3N_2M_0$	= 5	$T_3N_2M_1$ = 1
$T_3N_3M_0$	= 11	$T_3N_3M_1$ = 2

Tabelle 6: TNM-Klassifikation der Patienten, bei denen spurenelementanalytische Untersuchungen durchgeführt wurden.

Das Durchschnittsalter dieser Patienten beträgt 51 Jahre. Die Geschlechtsverteilung zeigt zwei weibliche gegenüber 21 männlichen Tumorträgern.

Ein ausgedehntes Rezidiv war bei 3 Patienten die Begründung für den Versuch einer Therapie mit Zytostatika, bei 5 als adjuvante Chemotherapie bei Zustand nach Radikal-Operation mit Lymphknotenmetastasen im Neck-Dissection-Präparat. Die übrigen 15 Patienten erschienen mit einem bereits fortgeschrittenen, stark infiltrierenden Tumorstadium zur Aufnahme und wurden deswegen primär einer Polychemotherapie zugeführt.

Dramatische Nebenwirkungen wie eine Knochenmark-Aplasie, die unter der Behandlung mit MTX vorkommen kann (2.2) oder eine Lungenkomplikation mit infauster Prognose (2.2) wurden nicht beobachtet. Bei einem Patienten (4%) mußte wegen schwerster Atemnot und extrem hohem Fieber die Therapie unterbrochen werden. Nach Ausheilen der Pleuroperikarditis konnte die anti-neoplastische Therapie ohne weitere Unterbrechung zu Ende geführt werden. Hohes Fieber (bis über 40° C) trat mit 3 Ausnahmen bei jedem Patienten (87%) auf, vergleiche auch Tabelle 3. Bei 5 Probanden (22%) bestand aufgrund des erhöhten Serumkreatinins der Verdacht auf eine Störung der Nierenfunktion (Tabelle 8).

Sogenannte tolerable Nebenwirkungen der Haut in Form einer Stomatitis waren bei allen Probanden aufgetreten, davon entwickelten 15 eine ausgeprägte Form mit Candida - Superinfektion. Bei 3 Patienten wurde jeweils eine pathologisch bakterielle Besiedelung entzündeter Mundschleimhaut mit Staphylokokkus aureus / Acin. bact., beim nächsten mit Proteus vulg. / Hämophilus influenzae und beim dritten mit Staphylokokkus albus diagnostiziert.

Nebenwirkungen	Anzahl d. Pat. (n=23)	%
Fieber,	20	87
davon bis 38° C	6	26
38° C und darüber	14	61
Haarausfall	12	52
Hyperkeratosen	12	52
Leukopenie unter 3.000/mm ²	8	35
Stomatitis 1. Grades	8	35
Stark reduzierter AZ	6	26
Ödeme	4	17
Diarrhoe	4	17
Hyp-, Parästhesien	3	13

Tabelle 7: Sogenannte tolerable Nebenwirkungen (in%) die im Verlauf der Therapie beobachtet wurden (siehe auch Tabelle 3)

Ein Großteil der Patienten klagte über Übelkeit, subjektives Unwohlsein mit Zungenbrennen, sowie Appetitlosigkeit und Erbrechen. Schwerwiegende klinische Beschwerden sind folgender Tabelle zu entnehmen:

Nebenwirkungen	Anzahl d. Pat. ($n_p=23$)	%
Stomatitis 3. Grades	15	65
davon mit bakt. Superinfektion	9	39
Kreatininanstieg über 1,5mg/dl	5	22

Tabelle 8: Klinisch relevante Nebenwirkungen (in%) unter MTX, Leucovorin, BLM-Therapie (siehe auch Tabelle 4)

Ein Absetzen der Therapie mußte bei 8 Patienten (35%) angeordnet werden, in 5 Fällen (22%) wurde die Therapie abgebrochen. Bei 3 Patienten (13%) konnte sie nach einer Pause (2 bis 12 Tage) wieder fortgesetzt werden. Die Gründe sind der Tabelle 9 zu entnehmen.

Unterbrechungen der Therapie			
Patient	Gründe	Zeitpunkt	Dauer Tage
021	lehnt weitere Therapie ab	Ende 2. Zyklus	2
050	blutende Dermatosen an Gesäß und Oberschenkel Leisten	Ende 4. Zyklus	
120	stark reduzierter Allgemein- zustand mit heftigster Stomatitis	Ende 4. Zyklus	
140	erhebliche Mucositis	Ende 3. Zyklus	2
160	extreme Stomatitis 3. Grades	Ende 3. Zyklus Ende 4. Zyklus	6
170	massivste Atemnot, reduz. Allgemeinzustand	1. Zyklus am 5. Tag	
180	Anämie, Leukopenie red. AZ	Ende 3. Zyklus	12
190	ausgedehnte Stomatitis 3. Grad, Mucositis	Beginn 3. Zykl. Beginn 4. Zykl. Ende 4. Zyklus	2 5

Tabelle 9: Aufschlüsselung der Gründe für Therapie-Unterbrechungen, bzw. Abbrüche mit Zeitpunkt und Dauer.

Die geringen Fallzahlen lassen eine Aufschlüsselung des Patientengutes nach Tumorlokalisation wie bei FUNK (1983) und nach histologischem Differenzierungsgrad des Tumors und entsprechender Häufigkeit wie bei PLATZ u. Mitab. (1981 und 1982) und FÜRG (1983) als nicht sinnvoll erscheinen.

3.2.1. Laborparameter und Funktionsprüfungen

Die routinemäßig bestimmten Laborparameter und Funktionsprüfungen sind im Therapieschema (2.4) genau aufgelistet. Immer wurde bei der Therapie zusätzlich Calciparin appliziert, um die Gefahr der Bildung von Mikrothromben zu verhindern (HERBERHOLD u. Mitab., 1974; BURKHARDT, 1977).

Wiederholte Lungenfunktionsprüfungen, mindestens 3 Kontrollen je Patient, ebenso wie regelmäßige Überprüfung der Leber-Enzyme, Nierenwerte und Gerinnung wie in Abbildung 1, dienten der klinischen Verlaufsüberwachung.

3.2.2. Fotodokumentation

Die im folgenden dargestellte Auswahl an Abbildungen des behandelten Krankengutes soll zum einen

- die Wirksamkeit des verabfolgten zytostatischen Behandlungszyklus verdeutlichen, zum anderen
- eine beispielhafte Vorstellung von den unter der Polychemotherapie aufgetretenen unerwünschten Nebeneffekten geben.

Die Abbildungen Nr. 7 - 10 zeigen die Remission eines veruccösen Tumors, - Typ Ackermann - mit leukoplakischer Oberfläche.

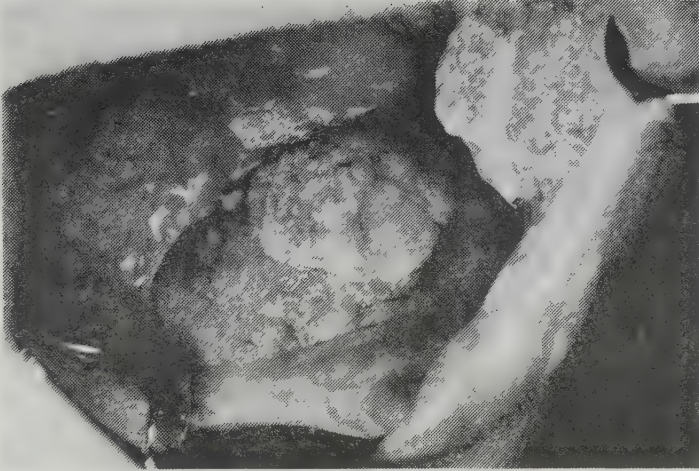


Abbildung 7:

Ausgangsbefund eines Ackermann Tumors im linken Planum buccale.
Patient lehnte eine Operation ab.

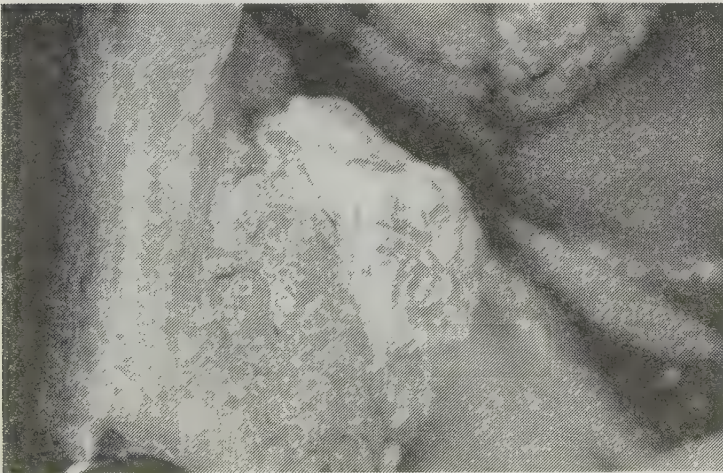


Abbildung 8:

Beginnende Einschmelzung des Tumors unter BLM, Leucovorin, MTX-Therapie,
nach dem 1. Zyklus.



Abbildung 9:

Ackermann Tumor deutlich in Rückbildung begriffen, Zustand nach dem 2. Zyklus.



Abbildung 10:

Leukoplakischer Restzustand
mit atrophischer Wangen-
schleimhaut, nach dem
4. Zyklus.

Unerwünschte Effekte der antineoplastischen Chemotherapie mit BLM,
Leucovorin und MTX:

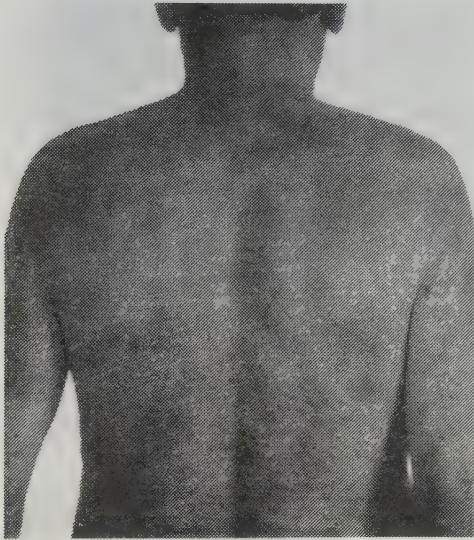


Abbildung 11:
BLM - typische urtikarielles
Arznei-Exanthem mit ausge-
dehnten Rötungen und Kratz-
spuren im Hals-Schulter-Arm-
bereich und über den Rücken
verteilt

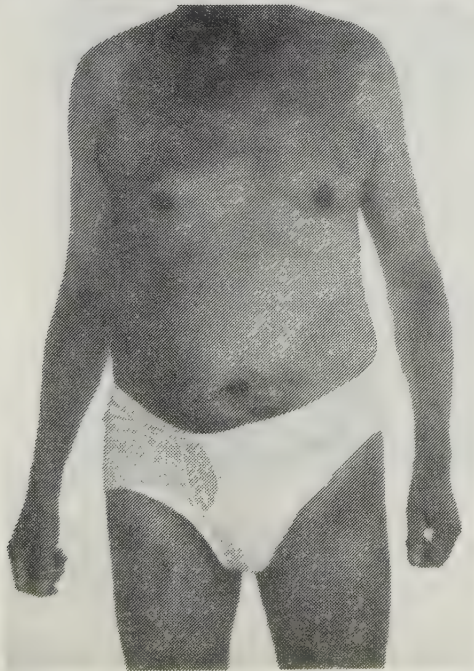


Abbildung 12:
BLM - Exanthem im Schulter-
Brust-Bereich, periumbilikal,
sowie entlang der Oberschen-
kel-Vorderseiten

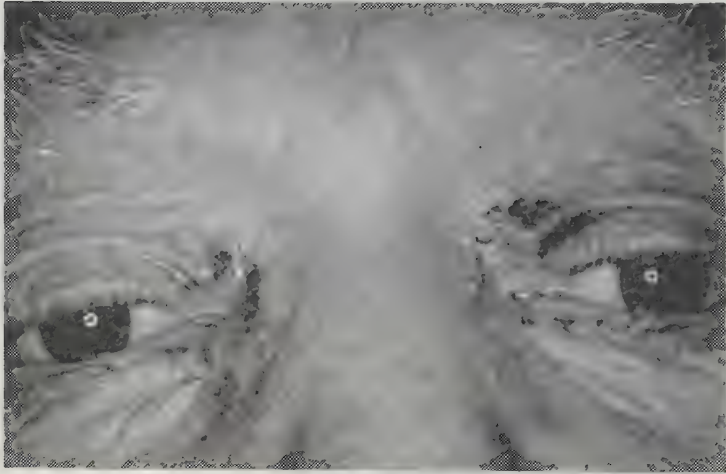


Abbildung 13:
Entzündliche Dermatitis angularis



Abbildung 14:
Düsterrote arzneimittelbedingte Läsion mit oberflächlicher Erosion

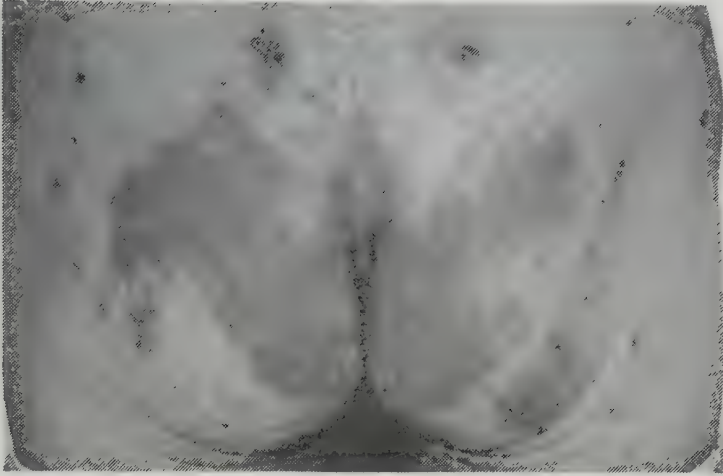


Abbildung 15:

Schmetterlingförmige, düsterrote, erhabene arzneimittelbedingte oberflächliche Hautläsion im Analfaltenbereich, aufgetreten zu Beginn des 3. Behandlungszyklus

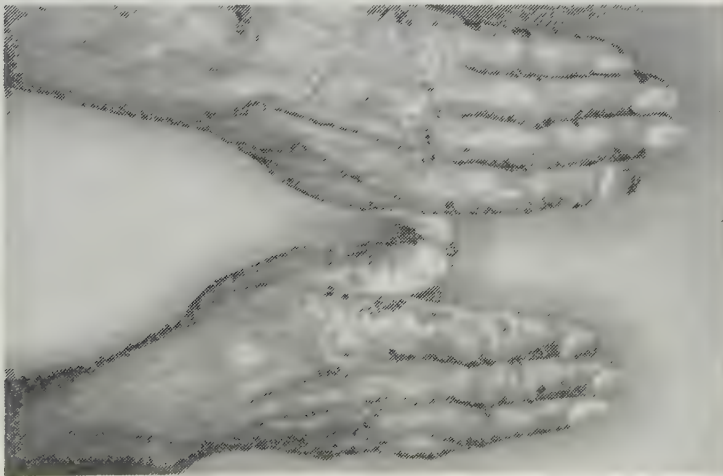


Abbildung 16:

Veruccöse, teilweise erodierte Hautläsionen beider Hände, in Rückbildung begriffen

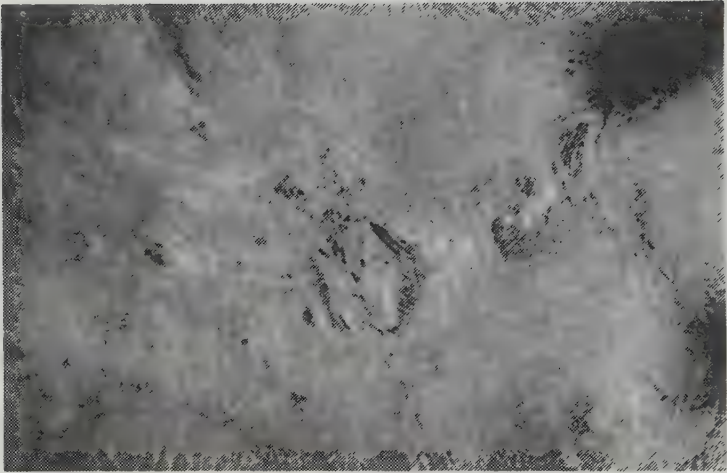


Abbildung 17:

Detail-Aufnahme einer verrucös erodierten Hautläsion im Abheilungsstadium, siehe auch Abbildung 16

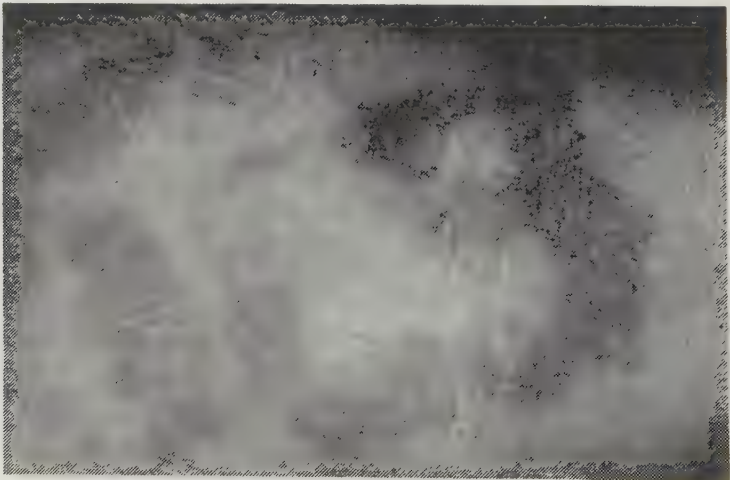


Abbildung 18:

Dösterrot figuriertes (anuläres) Arzneimittelpräparat zur Behandlung von Hautläsionen
beuge

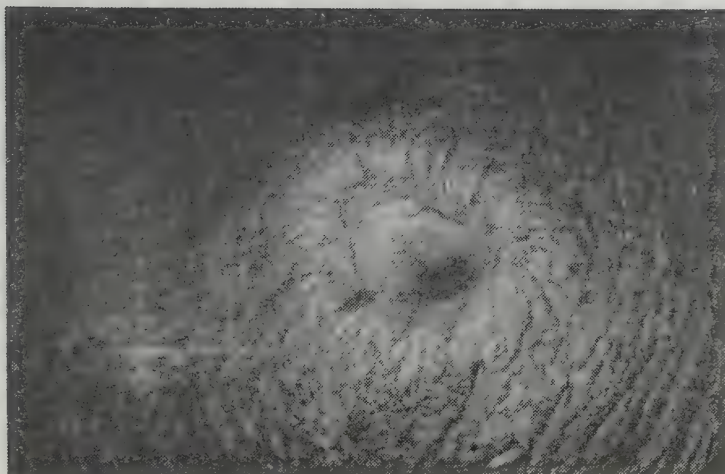


Abbildung 19:

Ulcusartige Läsion am Olecranon, ringförmig wie ausgestanzt, mit deutlich betontem Randwall und schmierig belegtem Grund

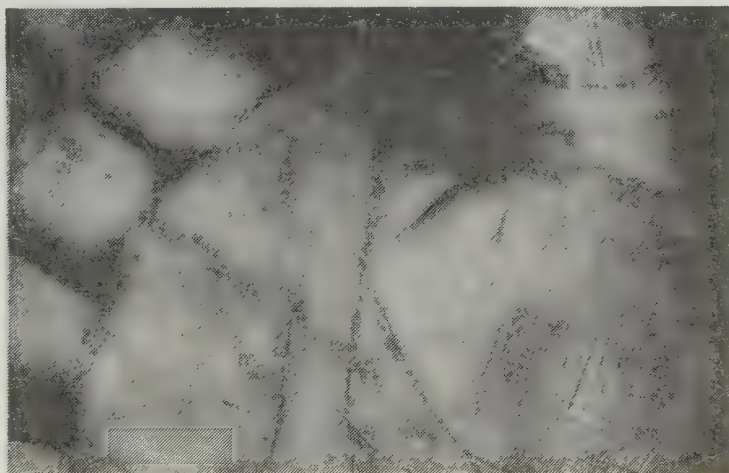


Abbildung 20:

Düsterrot figuriertes, multiformes Erythem der Hand mit numulären, vesiculösen Palmareffloreszenzen zu Beginn der Zytostase am 5. Tag des 1. Zyklus aufgetreten

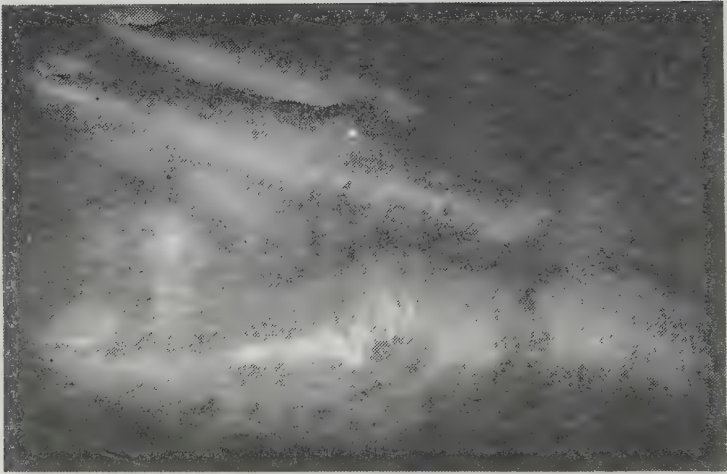


Abbildung 21:

Erythema exsudativum multiforme (EEM) mit Blasen in verschiedenen Stadien: in Entstehung begriffen mit roten Flecken und Papeln, subepidermalen Blasen in ausgeprägter Form und auch bereits erodiert, siehe auch Abbildung 20

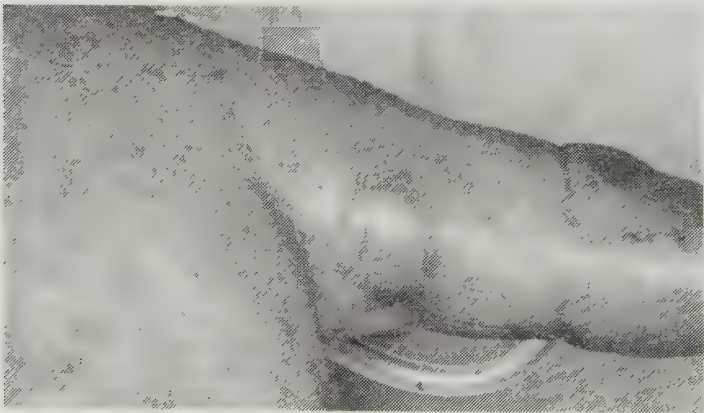


Abbildung 22:

"Target-Läsion" am Daumengrundglied - kokardenförmige, bullöse Form des EEM, siehe auch Abbildung 20 und Abbildung 21

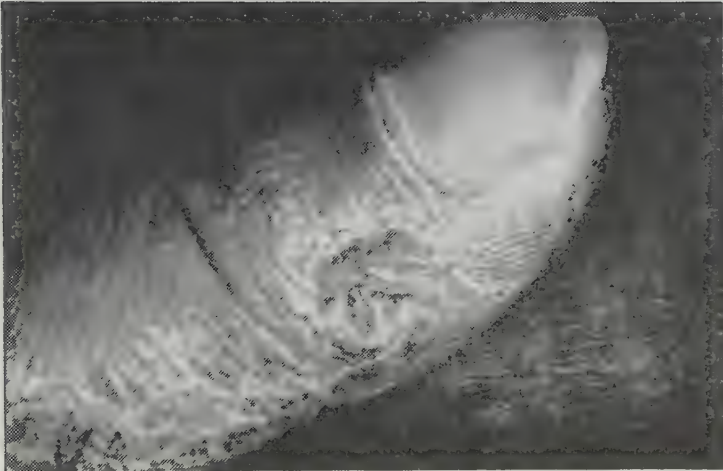


Abbildung 23:
Hyperkeratotische, rhagadenförmige, postvesiculäre Effloreszenzen,
(EEM in Rückbildung) siehe Abbildung 20 - 22



Abbildung 24:
Hyperkeratotisch toxisches Arzneimittelexanthem als Restläsion eines
EEM, vergleiche Abbildung 20 - 23

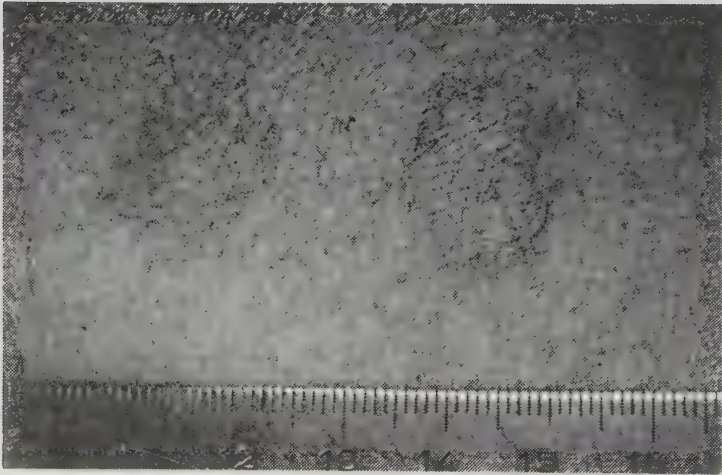


Abbildung 25:

Fixes toxisches Arzneimittelexanthem, Resultat eines abgeheilten EEM
(Abbildung 20 - 24)

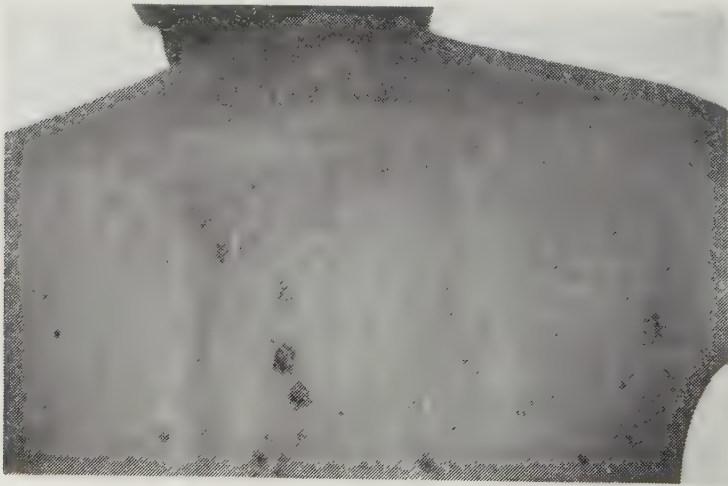


Abbildung 26:

Varizellenförmige Ulzerationen am Rücken

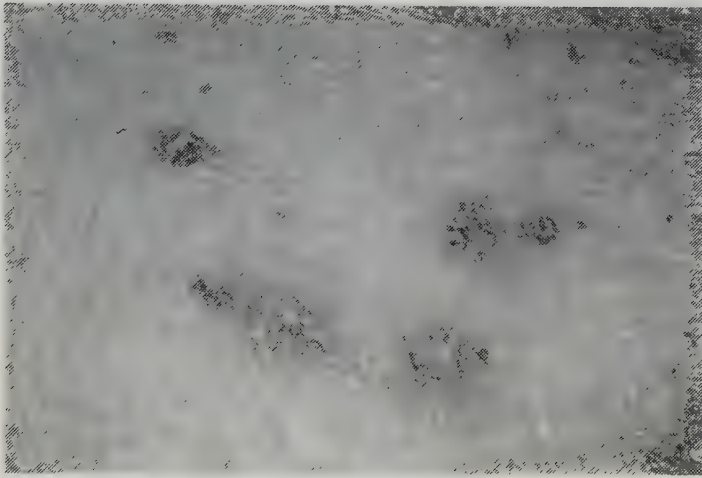


Abbildung 27:
Detail-Aufnahme des in Abbildung 26 dargestellten unerwünschten Therapie-
Effekts

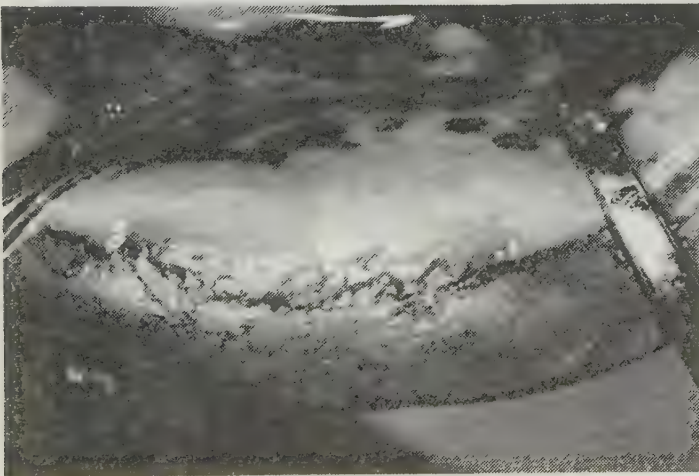


Abbildung 28:
Hämorrhagische Cheilitis mit Candida-Mucositis beobachtet nach dem 1.
Zyklus zytostatischer Behandlung

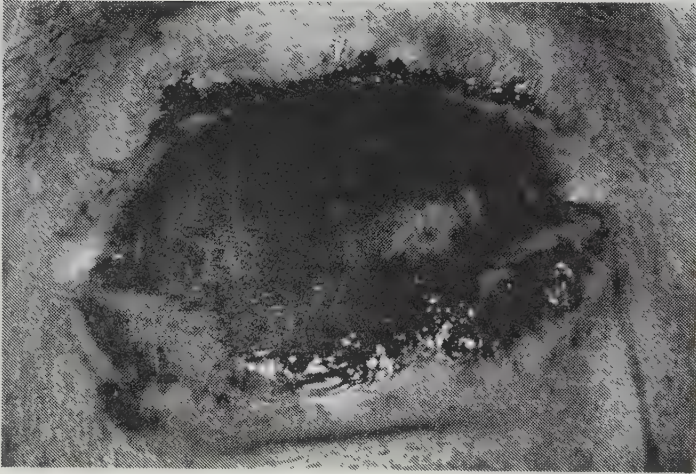


Abbildung 29:

Hämorrhagische Cheilitis mit Nekrosen, fortgeschrittenes Stadium, siehe auch Abbildung 28

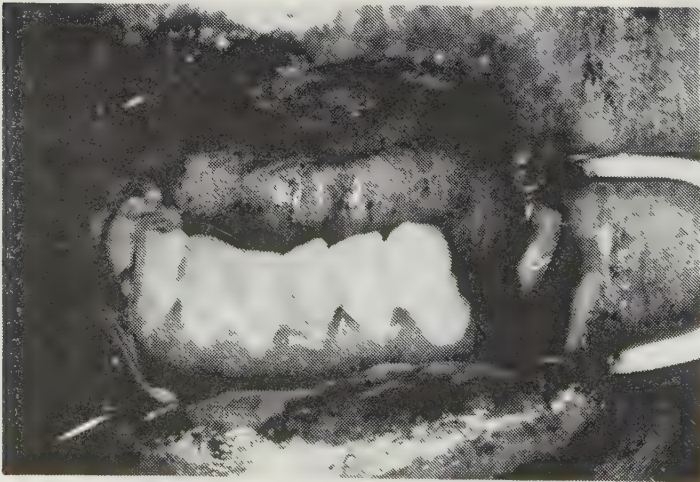


Abbildung 30:

In Abheilung begriffene hämorrhagische Cheilitis mit enoraler Candidamykose (Marginale Parodontitis), (Abbildung 28 und 29)

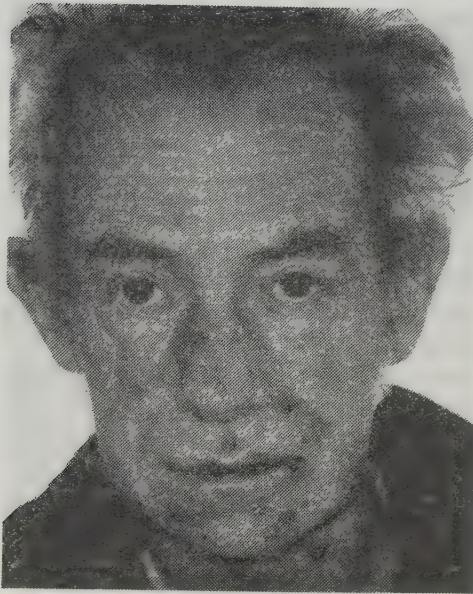


Abbildung 31:
Schuppige Rötung des Gesichts
im Bereich seborrhoischer
Prädeliktionsstellen

3.3. Gewinnung der Proben

Die Grundvoraussetzung für eine aussagekräftige Spurenanalytik ist die Gewinnung unverfälschter Proben. Bei direkten Analysemethoden, wie z.B. der Atom-Exissions-Spektralanalyse treten Fehler bevorzugt bei der Proben-vorbereitung auf (SEELING, 1977). Zur Ausschaltung von Kontamination wurden die mit einer Braunüle aus der V. Cubiti entnommenen ersten 10ml Venen-Blut verworfen. Aus weiteren 5ml Venen-Blut wurde die für Spektral-untersuchung benötigte Menge von 2ml Serum gewonnen. Diese wurde in speziell vorbereitete Glasröhrchen - mehrfache Waschung mit halbkonzentrierter, ultrareiner Salpetersäure (Suprapur, MERCK) 1 Std. bei 40° Celsius im Glasbecken und Nachbehandlung mit bidestilliertem Wasser - eingebracht. Die Verschlussstopfen waren aus Plastik und wurden mehrfach mit bidestilliertem Wasser behandelt. In auf minus 8° - 12° Grad Celsius tiefgefrorenen Zustand wurden die Proben zur weiteren Aufbereitung und Analytik an die Arbeitsgruppe "Spurenelementanalytik" (Leiter Dr. P. Schramel) der Gesellschaft für Strahlen und Umweltforschung in Neuherberg bei München weitergeleitet.

3.4. Spurenelementanalytik

Verfahren der Atomspektroskopie zählen heute zu den empfindlichsten und nachweisstärksten Methoden, die sich auch für den Routineeinsatz eignen (SCHRAMMEL u. Mitab., 1979). Dazu gehören vor allem die Atom-Absorptionsspektroskopie und die optische Atom-Emissionsspektroskopie. Für die letztgenannte Technik bietet das Inductively Coupled Plasma (ICP) Anregungsverfahren meßtechnische Vorteile; exakte Darstellung der Methode bei SCHRAMMEL u. Mitab. (1982). Die verschiedenen Verfahren zur Anregung der Proben, Flamme, Graphitofen, Funke oder Bogen erklären die unterschiedlichen Meßwerte (2.5.2).

Die Methode ist allgemein für biologisches Material anwendbar (SCHRAMMEL u. Mitab., 1980; DIEHLERT u. Mitab., 1983). Sie beruht bei der Anregung durch "ICP" darauf, daß das Probenmaterial - nach geeigneter Zerstäubung der Probelösung (Aerosol) - in den heißen Kern eines Plasmas injiziert wird. Es handelt sich dabei um brennendes Argonplasma, mittels Hochfrequenzgenerator über Induktionsspule energetisch gespeist. Das Aerosol passiert einen Tunnel, umgeben von einem ringförmigen Plasma hoher Temperatur (10 000 K). Während der Verweilzeit im Plasma wird das Aerosol getrocknet, die Probeteilchen atomisiert und angeregt, so daß die verschiedenen Atome durch ihre Strahlenemission in einem nachgeschalteten Spektrometer (möglichst hoher spektraler Auflösung) qualitativ und quantitativ nachgewiesen werden können.

Die hohe Temperatur führt über in genügender Anzahl auftretende Emissionslinien zur störungsfreien Bestimmung des jeweils untersuchten Elements. Ein weiterer Vorteil der AES ist die Möglichkeit, dieses Verfahren als Multi-Element-Methode (Simultanspektrometer) einzusetzen. Alle Messungen wurden an einem ICP-Emissionsspektrometer JY 38 P (Sequenzspektrometer) der Firma Instruments S.A. (Jobin-Yvon) durchgeführt. Die ICP-Anregungseinheit stammt von der Firma Plasma-Therm. Bei einer Frequenz von 27,12 MHz beträgt die maximale Leistung des Hochfrequenzgenerators 1,5 kW. Der thermostatisierte Spektrometeranteil besteht aus einer Czerny-Turner-Anordnung mit 1 m Brennweite und einem holographischen Gitter von 2400 Linien/mm. Das spektrale Auflösungsvermögen beträgt - 0.01 nm.

Die restlichen Daten der verwendeten Geräteausstattung finden sich detailliert in der angegebenen Literatur.

3.5. Ergebnisse

In allen Serumproben der 23 Patienten wurden die Element-Konzentrationen von Phosphor, Zink, Kalzium, Magnesium, Eisen und Kupfer bestimmt. Bei insgesamt 295 Proben bedeutet dies 1770 Multi-Elementanalysen. Die Bestimmung mittels AES garantiert höchste Zuverlässigkeit der gemessenen Werte. Da die Normalwerte in der neueren medizinischen Literatur zumeist nach dieser Methode bestimmt wurden, war das gleiche Analysenverfahren am eigenen Untersuchungsgut anzuwenden.

Die Entnahme der Serumproben war bei allen Patienten jeweils den 5 Behandlungszyklen zugeordnet. Da sich jedoch bei den bestimmten Einzelkonzentrationen in Abhängigkeit von den einzelnen Zyklen keine wesentlichen Unterschiede ergaben, erschien das Zusammenfassen aller Meßwerte ohne Berücksichtigung des Zyklus gerechtfertigt.

Die Ausgangswerte wurden an Serumproben bestimmt, die bei den 23 Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle vor Einleitung der zytostatischen Therapie entnommen worden waren (Tabelle 9).

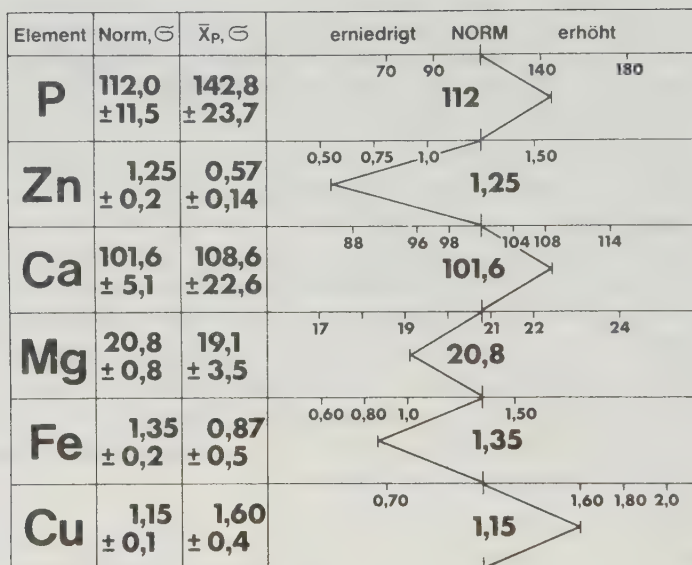


Tabelle 9: Mittelwerte der praezytostatischen Spurenelementkonzentrationen im Diagramm, mit deren Standardabweichung im Vergleich zur Norm. Konzentrationsangaben in mg/l, (n = 23 Patienten).

Das Mittel der vor dem Einsatz tumor-spezifischer Therapiemaßnahmen bestimmten Elementkonzentrationen ($\bar{x}_p$) liegt bei allen in die Studie einbezogenen Elementen außerhalb der Norm und deren Standardabweichung. Ein auffallend niedriger Mittelwert findet sich bei den Zinkkonzentrationen. Das Serum-Zink ist bei den Tumorpatienten um die Hälfte des Normwertes erniedrigt.

Element	Norm, Σ	$\bar{x}_p, \Sigma$	erniedrigt NORM erhöht
P	112,0 $\pm 11,5$	133,0 $\pm 18,2$	
Zn	1,25 $\pm 0,2$	0,52 $\pm 0,12$	
Ca	101,6 $\pm 5,1$	103,8 $\pm 17,9$	
Mg	20,8 $\pm 0,8$	18,6 $\pm 2,6$	
Fe	1,35 $\pm 0,2$	0,74 $\pm 0,2$	
Cu	1,15 $\pm 0,1$	1,64 $\pm 0,3$	

Tabelle 10: Mittelwerte der einzelnen Spurenelementkonzentrationen mit Standardabweichung unter zytostatischer Therapie, im Vergleich zur Norm. Konzentrationsangaben in mg/l, (n = 23 Patienten).

Die während der cytostatischen Therapie ermittelten Durchschnitts-Elementkonzentrationen ($\bar{x}_p$) unterscheiden sich nur unwesentlich von denen, die praecytostatisch gemessen werden konnten. Eine geringfügige Normalisierungstendenz soll nicht unerwähnt bleiben.

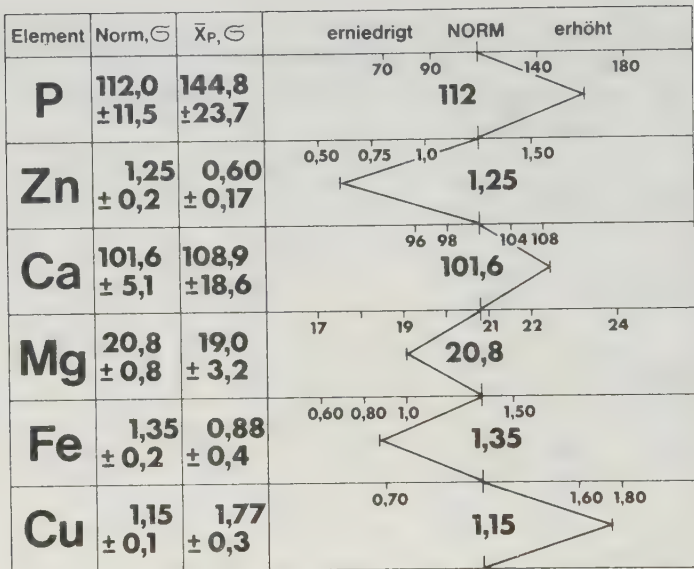


Tabelle 11: Mittelwerte der posttherapeutisch ermittelten Spurenelementkonzentrationen mit Standardabweichung im Vergleich zur Norm. Konzentrationsangaben in mg/l, (n = 23 Patienten).

Die Mittelwerte der posttherapeutischen Spurenelement-Konzentrationen ($\bar{x}_p$) weisen die nämlichen Tendenzen auf, wie sie vor Beginn der Antitumorthherapie und unter der Chemotherapie beobachtet wurden.

Vom Einzeichnen der Fehlerbalken in die Diagramme wurde zum einen aus Gründen der Übersichtlichkeit Abstand genommen, zum anderen wegen der starken Streuung.

4. KRITIK UND AUSWERTUNG DER ERGEBNISSE

Beim Vergleich der Normwerte von Cu, Zn und Fe im Serum (Tabelle 5) mit den bestimmten Elementkonzentrationen des eigenen Patientengutes ergeben sich deutliche Unterschiede. Phosphor, Kalzium und speziell Magnesium lassen einen deutlichen Trend zu pathologischen Ausgangswerten erkennen.

Der Umfang der Streuung bei den Einzelanalysen ist erheblich. Die jeweils ermittelten tiefsten bzw. höchsten Einzel-Elementkonzentrationen waren in ihrem Auftreten über den gesamten Untersuchungszeitraum verstreut; bei einigen lag der gemessene tiefste Einzelanalysenwert eines Elements vor Beginn der Therapie, bei anderen an einem beliebigen Zeitpunkt des therapeutischen Vorgehens, bei wieder anderen Patienten wurden Extremwerte posttherapeutisch beobachtet. Es handelte sich dabei nicht nur um die typischen "Ausreißer"-Werte. Regelmäßig konnten deutlich im Extrembereich liegende Elementkonzentrationen bestimmt werden.

Interessant erscheint diese Beobachtung deswegen, weil gerade diese Durchschnittswerte der tiefsten und höchsten Einzelanalysen auf eine Störung hinweisen, die im Spurenelementhaushalt des Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle generell beobachtet werden kann, und zwar vor Einleitung tumorspezifischer Therapiemaßnahmen. Tabelle 13 schlüsselt dieses Verhalten auf.

	tiefster Wert	höchster Wert	$\bar{x}_p$ tief $\pm$	$\bar{x}_p$ hoch $\pm$	$\bar{x}_p$ Gesamt $\pm$	Norm-Wert
P	63	244	109 $\pm 17,9$	168,2 $\pm 28,4$	137,9 $\pm 17,6$	112 $\pm 11,5$
Zn	0,20	1,03	0,38 $\pm 0,1$	0,74 $\pm 0,2$	0,56 $\pm 0,1$	1,25 $\pm 0,2$
Ca	49,8	162	89,4 $\pm 19,7$	125,1 $\pm 21,3$	105,6 $\pm 17,5$	101,6 $\pm 5,1$
Mg	8,6	29	15,6 $\pm 3,2$	22,3 $\pm 3,1$	18,9 $\pm 2,5$	20,8 $\pm 0,8$
Fe	0,20	2,47	0,32 $\pm 0,1$	1,44 $\pm 0,5$	0,79 $\pm 0,2$	1,35 $\pm 0,2$
Cu	0,8	2,86	1,35 $\pm 0,3$	2,17 $\pm 0,4$	1,67 $\pm 0,3$	1,15 $\pm 0,1$

Tabelle 12: Übersicht der tiefsten und höchsten bestimmten Elementkonzentrationen im Vergleich zum Mittel der Extremwerte ($\bar{x}_p$ tief, $\bar{x}_p$ hoch) sowie zum Mittelwert der Einzel-Elementanalysen ($\bar{x}_p$ Gesamt) und Norm-Werten mit Standardabweichung, (n = 23 Patienten).

Der Vergleich von Einzelelement-Werten in Abhängigkeit vom Therapie-Zyklus weist auf eine generelle "Spurenelement-Krise" nach Beendigung des 2. Therapie-Zyklus hin. Trotz der bereits erwähnten starken Streuung, ist diese Tendenz unverkennbar.

Das Ausmaß der Mittelwert-Verschiebungen der Elementkonzentrationen, praetherapeutisch, während der Zytostase und posttherapeutisch differiert in engen Grenzen. Eine statistische Signifikanz des Einflusses der antineoplastischen Chemotherapie auf den Spurenelementhaushalt der Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle konnte nicht errechnet werden.

Der Befund, daß alle Patienten zu jedem Untersuchungszeitpunkt pathologische Einzelelementanalysen aufweisen, verdient therapeutische Beachtung. Die Mittelwert-Verschiebung der untersuchten Spurenelemente im gesamten Untersuchungszeitraum ermöglicht einen Überblick.

Element	Verhalten der Einzelanalysen-Werte im Untersuchungszeitraum		
	praetherap.	Cytostase	posttherap.
P	path. erhöhter Bereich	Tendenz zur Norm	Tendenz zu höheren path. Werten
Zn	path. stark erniedrigter Bereich	Tendenz in pathologisch erniedrigten Bereich	path. erniedrigt leichte Tendenz zur Norm
Ca	path. erhöhter Bereich	Tendenz zur Norm	Tendenz zu höheren path. Werten
Mg	path. deutl. erniedrigter Bereich	Tendenz in pathologisch erniedrigten Bereich	path. erniedrigt leichte Tendenz zur Norm
Fe	path. deutl. erniedrigter Bereich	Tendenz in pathologisch erniedrigten Bereich	path. erniedrigt leichte Tendenz zur Norm
Cu	path. stark erhöhter Bereich	Tendenz in pathologisch erhöhten Bereich	Tendenz zu noch höheren path. Werten

Tabelle 13: Mittelwert-Verschiebung der Spurenelement-Konzentrationen im Untersuchungszeitraum

Das gleichsinnige Verhalten von Kalzium und Phosphor (Tabelle 13, mit pathologischen Konzentrationen vor Beginn und nach der Therapie), die unter der Zytostase eine Tendenz zur Norm aufweisen, kann als Hinweis auf eine Störung im Knochenmetabolismus gedeutet werden. Da erhöhte Phosphatwerte die Ca (II)-Verwertung senken können, und damit die Dekorporierung von Eisen (II/III) begünstigen (BERSIN; 1963, CALMAN u. Mitab., 1980), wird die weitverzweigte Verknüpfung von Verschiebungen der Spurenelementkonzentrationen untereinander sichtbar (HILL, 1976).

Ein deutlich erniedrigter Eisenwert in unseren Analysen bestätigt diesen Zusammenhang.

SPENCER (1965) beschreibt Zn-Spiegel Veränderungen durch hohe Ca-Werte im Serum. Ca (II) wird zur Synthese basischer Aminosäuren benötigt.

Phosphorwert-Erhöhung im Sinne einer vermehrten Bereitstellung von Phosphaten zur Kompensation der Verbrauchserscheinungen bei der Übertragung von Energie (ATP) oder eine Verwertungsstörung von Ca (Anhäufung von Kalziumcitrat), kann zur Erklärung unserer Befunde beitragen. Eine innersekretorische Reaktion seitens der Parathyroidea mit hormoneller Mobilisierung von Ca und P aus dem Skelett läßt an Zusammenhänge mit weiteren Regelkreisen denken.

Der Hinweis von BERSIN (1963) auf die Möglichkeit einer Beeinträchtigung der Mg-Resorption durch erhöhtes Kalzium, läßt sich mit den pathologisch erhöhten Kalziumwerten (Tab. 19) der hier untersuchten Patienten in Einklang bringen.

Die in der vorliegenden Untersuchung gemessene, deutlich ausgeprägte Erniedrigung der Eisenkonzentrationen im Serum aller Probanden ist bei Tumorkranken sehr häufig nachweisbar. Bei einem Patienten mußte im 3. Zyklus u.a. wegen einer Anämie eine Therapieunterbrechung von 12 Tagen (Tab. 9) angeordnet werden.

SCHALHORN und WILMANS (1981) beschreiben bei den von Ihnen untersuchten Tumorkranken außer erniedrigtem Serum-Fe zusätzlich eine Anämie. Neben erhöhtem Erythrozytenverlust, bzw. gesteigertem Erythrozytenabbau vermutet (BAYER, 1984) zur Erklärung der Anämie von Karzinompatienten eine Störung der Erythrozytenbildung durch Zytostatika-Therapie. SCHALHORN u. Mitab. (1981) wiesen eine pathologisch erniedrigte effektive

Erythropoese als Reaktion auf MTX nach. Der Untersuchung von PRIBILLA (1971) zufolge ist die Tumoranämie charakterisiert durch eine Verkürzung der Erythrozytenlebensdauer, einer Verminderung der Serum-Eisenkonzentrationen, der totalen Eisenbindungskapazität und einer Anreicherung von Eisen in den Retikulumzellen des Knochenmarks. Hinweise auf eine vermehrte Hämolyse von Erythrozyten bei Tumorträgern ergab die Isolierung eines "Anämie induzierenden Faktors" (AIF) aus menschlicher Plazenta. Dieser Faktor wurde im Serum von Tumorpatienten in erhöhter Konzentration nachgewiesen (OH-UTI u. Mitab., 1980).

Es ist daher nicht auszuschließen, daß Tumoren Stoffwechselprodukte synthetisieren können, die eine vermehrte Hämolyse bewirken.

Ein weiteres Charakteristikum der Anämie von Tumorträgern ist die Einschränkung der Wiederverwendung des aus dem Erythrozytenverfall freier werdenden Eisens mit vermehrter Einlagerung von Eisen in retikuloendotheliale Zellen (BAYER, 1984). Die Verminderung der totalen Eisenbindungskapazität bei der Tumoranämie läßt auch einen vermehrten Transferrin-Katabolismus als möglich erscheinen.

Neben den deutlich erniedrigten Fe-Konzentrationen beeindrucken die überdurchschnittlich stark erhöhten Cu-Serumwerte aller Probanden. Auffallend ist dieser Befund, weil das Mittel der in dieser Studie gemessenen Extremwerte (hoher Bereich) sogar über dem doppelten Normwert liegt.

Die Autoren KEIDERLING UND SCHARPF fanden schon im April 1953 bei den von ihnen untersuchten Karzinompatienten einen Anstieg der Kupferkonzentrationen und einen Abfall der Eisenkonzentrationen im Serum, wobei sie keine Differenzierung nach Organbefall des Tumors vornahmen. Sie vermuten, daß die antagonistischen Kupfer-Eisen-Verschiebungen eine Steigerung der Abwehrmechanismen widerspiegeln.

Erhöhte Serum-Kupfer-Konzentrationen sind seit langem bei einer Vielzahl von Infektionskrankheiten bekannt (PEKAREK u. Mitab., 1970; PEKAREK u. Mitab., 1975; HANGARTER, 1980. Im pathologisch veränderten Knochen (Kieferknochen aus der "Fossa Canina") fand LECHNER (1980) einen signifikant erhöhten Kupfergehalt. MILACHOWSKI und KEYL (1982) beschreiben im menschlichen Pseudoarthrosengewebe signifikant erniedrigte Kupferkonzentrationen, bei signifikant erniedrigtem Mg und Fe, sowie hoch

signifikant erniedrigtem Zinkgehalt. 1983 verglichen MILACHOWSKI u. Mitab. eine hochsignifikante Kupfererniedrigung sowie erniedrigte Zinkwerte im polyarthritisch veränderten Knochen mit gleichzeitig erhöhtem Serumkupfer und Serum-Fe.

Eine Erhöhung der Kupferkonzentration im Blut ist eine unspezifische Veränderung. Sie wird nicht nur bei malignen Tumoren, sondern auch bei akuten und chronischen Infekten, im akuten Schub einer rheumatoiden Arthritis (s.o.), nach Herzinfarkt, während Schwangerschaft sowie nach Einnahme östrogenhaltiger Präparate (2.5.2) gefunden (SINHA und GABRIELI, 1970). Daß ein Eisenmangel bzw. eine Anämie ebenfalls unspezifische Veränderungen sind, ist allgemein bekannt, so daß auf diesen Punkt nicht näher eingegangen werden muß. Eine Erhöhung der Kupfer- und ein Abfall der Eisenkonzentrationen geben jedoch, besonders dann, wenn auch der Zinkwert erniedrigt ist, einen wichtigen Hinweis auf einen pathologischen Prozeß mit Reaktionen des Immunsystems einhergehend (BAYER, 1984).

Die Meßergebnisse dieser Studie weisen mit besonders eindrucksvoll erhöhten Cu-Werten auf eine erhebliche Störung des Serumkupfers hin, bei gleichzeitiger Fe-Erniedrigung und stark ausgeprägter Hypozinkämie. Immer wieder fielen Serum-Zinkwerte auf, die nicht einmal ein Fünftel des Normwertes anzeigten, ebenso die Tatsache, daß kein einziger Wert im Normbereich lag (Tab. 12). Der höchste bestimmte Zinkwert befand sich noch unterhalb der unteren Grenze der Standardabweichung des Normalwertes. Bei aller Einschränkung wegen der geringen Patientenzahl unterstreicht die stattliche Anzahl von 295 Einzelanalysen je Element die Aussagekraft dieser Ergebnisse. Eine Zinksubstitution erscheint notwendig.

Zinkmangel hat im Rahmen seiner Wirkungen auf das Immunsystem ausgeprägte Effekte auf lymphatische Gewebe, die bis zur Atrophie gehen können. Ausführlichen klinischen Untersuchungen entsprechend, dominiert nach SCHMIDT (1983), die Wirkung auf die T-Zellen mit entsprechenden Folgen für die Immunitätslage. Chemotaxis und Phagozytose von Monozyten und neutrophilen Granulozyten werden durch Zink moduliert. Unter einer Mangelsituation, wie sie beispielsweise bei der Acrodermatitis enteropathica vorliegt (MOYNAHAN, 1974), konnten schwere Störungen dieser für die antibakterielle Abwehr wichtigen Funktionen nachgewiesen werden (LOMBECK u. Mitab., 1975; EVANS und JOHNSON, 1976). Erniedrigte Zink-

spiegel ziehen nicht nur Veränderungen der freien Aminosäuren, sondern auch das Proteinstoffwechsels nach sich (FODOR u. Mitab., 1971; BURCH und SULLIVAN; 1976). Selbst der Streß einer Allgemeinanästhesie kann zu Reaktionen im Zinkhaushalt führen (FODOR u. Mitab., 1973). Bei einer akuten Steigerung der Proteinsynthese, wie dies z.B. bei Streßzuständen erforderlich ist, werden in den Zellen große Mengen an Zink benötigt. So ist Zink auch für die Blastogenese von Lymphozyten wichtig. Die bei der Phagozytose gebildeten bakteriziden Sauerstoffradikale erfordern Oxidasen die alle Zink-reguliert sind (SCHMIDT, 1983).

Verbrauch und Umverteilungsmechanismen, wie auch in 2.5.2 beschrieben, können zur Erklärung des bei allen Probanden diagnostizierten ausgeprägten Serum-Zinkmangels beitragen.

Die von einer großen Anzahl Autoren, BLÄSIG u. Mitab. (1971); KIEFER (1973); STRUPLER u. Mitab. (1978), um nur einige zu nennen, bestätigten unerwünschten Nebenwirkungen systemischer Polychemotherapie an Haut- und Hautanhangsgebilden mit zum Teil erheblichen Folgen für das Wohlbefinden des Patienten und das Fortführen der Therapie, wurden auch in der vorliegenden Untersuchung als häufigste, behandlungsbedürftige Therapienebenerscheinung festgestellt. Daneben beeinträchtigte zum Teil therapieresistentes Fieber das subjektive Wohlergehen des Tumorpatienten erheblich.

Auffallend ist die Beobachtung, daß in zunehmendem Maße jüngere Patienten an Tumoren in fortgeschrittenem Stadium erkranken (FÜRIG, 1983). Bei einem Durchschnittsalter von 51 Jahren, liegt der Häufigkeitsgipfel in unserem Krankengut im 4. und 5. Lebensjahrzehnt.

Die Forderung nach einer Intensivierung der Früherkennung von Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle durch gezielte Aufklärungsmaßnahmen ist zu befürworten.

Trotz intensiver Bemühungen konnte in der Literatur keine Arbeit gesichtet werden, die sich mit dem Spurenelementverhalten im Serum von Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle befaßt. Die insgesamt 1770 bestimmten Einzel-Elementwerte dieser Studie geben einen zuverlässigen Einblick in den Spurenelementhaushalt des untersuchten Patientengutes. Alle 23 Probanden weisen bereits vor Einleitung einer Tumor-Therapie pathologisch veränderte Spurenelementwerte auf. Zur

Klärung der Frage, ob eine Spurenelementsubstitution für das Auftreten und die Abheilungsgeschwindigkeit der Hautläsionen erfolgversprechend sein kann, bedarf es einer weiteren kurzen Betrachtung der Literatur.

Im anglo-amerikanischen Schrifttum berichten eine Reihe von klinischen Untersuchungen über den erfolgreichen Einsatz der Zinktherapie. PORIES u. Mitab. (1967) beobachten beschleunigte Wundgranulation und optimales Heilen der Wunden unter Zinksubstitution. Der Heilerfolg der Acrodermatitis enteropathica, zum erstenmal von dem Engländer MOYNAHAN 1974 beschrieben sei erwähnt, ebenso die Erfolge mit Zinktherapie von NELDER und HAMBRIDGE (1975) bei diesem Krankheitsbild.

Die Schweden HALLBÖÖK und LANNER konnten 1972 in einer Doppelblindstudie eine signifikant raschere Wundheilung bei Unterschenkelgeschwüren beweisen. Besonders drastisch war der Erfolg bei Fällen mit initial erniedrigtem Serum-Zinkgehalt. Ähnliche Erfahrungen mit oraler Zinksubstitution bei großflächigen Ulzera machten die Hamburger DITTMER und GOLD-SCHMIDT (1976). Es ergab sich, daß die Heilungsrate bei langwährenden Ulzera durch die zusätzliche Zinkmedikation verbessert wurde. Der Effekt trat nach 40 Tagen Behandlung auf, schwerwiegende Nebenerscheinungen konnten nicht beobachtet werden. Orale Zinktherapie, mit nebenwirkungsfreiem Erfolg bei niedrigem Serum-Zink von Patienten mit rheumatoider Arthritis läßt SIMKIN (1976) den weiteren Einsatz dieser sicheren und effektiven Therapie fordern. Ebenso aus den USA kommt der interessante Bericht von PEKAREK u. Mitab. (1975) - ein häufiger Co-Autor der Forschergruppe um PRASAD und OBERLEAS (1976) - daß unter antibiotischer Therapie Zinkmangel mit Erniedrigung des Eisenspiegel und sehr hohen Kupferwerten gefunden wurde, interessant, weil die tiefsten Zink- und Eisenwerte vor Beginn eines Fieberanfalls in Begleitung mit steigenden Kupferwerten beschrieben sind.

In Übereinstimmung mit diesen Befunden steht das Auftreten von Fieberschüben in Verbindung mit erniedrigtem Serum-Zn und Serum-Fe der hier untersuchten Patienten. Eine weitere klinische Abklärung dieser Konstellation erscheint nötig.

COHEN u. Mitab. (1975) weisen darauf hin, daß Bleomycin den Wundheilungsprozeß verzögern kann. 1983 berichten CHERRY und HSU über Chromosomen-

schäden in Lymphozyten aufgrund BLM-Gabe. CUTLER u. Mitab. (1977) weisen einen Zinkmangel aufgrund von Chemotherapie nach. Durch Mangel an Zink erworbene Dermatosen stellen WEISMANN u. Mitab. (1978) in ihrer Studie dar. Spurenelementmangel führen FISHER u. Mitab. (1982) auf Erhöhung des antidiuretischen Hormons (ADH) unter Chemotherapie zurück. Diese Autoren bringen auch das durch chemotherapeutischen Maßnahmen induzierte Erbrechen in Verbindung mit der Erhöhung von ADH in Zusammenhang. CATALONA u. Mitab. (1973), WANEBO u. Mitab. (1975), ZBIGINIEW u. Mitab. (1975) finden bei Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf und Halsbereich eine ausgeprägte zelluläre Immunschwäche. Diese Immunschwäche ist auch noch bei als völlig geheilt geltenden Patienten nachweisbar (TWOMEY u. Mitab., 1973). Eine charakteristisch für das Plattenepithelkarzinom des Kopfes und des Halsbereiches mäßige bis schwere Immunschwäche weisen HONG und BROMER (1983) nach.

Für unsere Fragestellung bedeutend ist der Bericht über die Reversibilität der Immunschwäche bei Zinkmangel durch einfache Zink-Substitution von ALLEN u. Mitab. (1981). In der deutschsprachigen Literatur bestätigen BIER u. Mitab. (1981), daß alle von der Gruppe untersuchten Maßnahmen bei der Bekämpfung des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle - Operation, Chemotherapie, Strahlenbehandlung - zu einer zusätzlichen Depression bereits praetherapeutisch vorgeschädigter Immunreaktivität der Patienten führen. Orale Nebenwirkungen immunsuppressiver Therapie stellen VOGEL u. Mitab. (1982) fest, ohne jedoch mögliche Zusammenhänge oder auch denkbare Therapieformen in Betracht zu ziehen. Aus Wien weisen VINZENZ u. Mitab. (1984) auf diese Zusammenhänge hin. KIRCHNER und RÜHL (1973) halten eine generelle Zinksubstitution bei Immunschwäche für empfehlenswert, gerade im Hinblick auf fehlende Nebenwirkungen bei oraler Gabe. Die nach langdauernder parenteraler Ernährung mit Zinkmangel assoziiert aufgetretenen Hautläsionen konnten in allen Fällen durch Zink-Substitution umgehend behoben werden, ebenso die Diarrhoe und die depressive Verstimmung (KAY und TASMAN-JONAS, 1975).

Depressive Verstimmungszustände waren dem Charakter des Krankheitsbildes entsprechend immer und bei allen untersuchten Patienten feststellbar. Regelmäßig auftretende Diarrhoen (bei 17% der Erkrankten) stellten eine unangenehme Beeinträchtigung des Gesamtbefindens dar. Eine Linderung dieser Beschwerden durch gezielte Spurenelement-Substitution wäre ein wünschenswertes Ziel.

Nach BERSIN (1963) wirkt Zn (II) kaum kumulativ toxisch. Die Therapie mit organischen Salzen der entsprechenden Metalle hat sich wegen der ausgezeichneten Verträglichkeit (HOLTMEIER und KUHN, 1972; SUNDAL, 1978; BUSCHMANN und ZUMKLEY, 1983; STAHL, 1984) für eine Substitutionstherapie bewährt. Die Autoren heben die deutliche Besserung des Juckreizes hervor, sowie das signifikant schnellere Abheilen von Wunden und anderen Hauteffloreszenzen.

Letztlich ist natürlich nicht ausgeschlossen, daß es sich bei einem Teil der Besserungen an der Haut um Spontanremissionen handelt, oder um eine Heilungstendenz durch symptomatische Maßnahmen (Hautpflege, Lokalanästhetika, etc.).

Die Verschiebungs-Tendenzen der in dieser Studie untersuchten Spurenelementkonzentrationen (Tab. 13) lassen sich mit den Ergebnissen der Literatur in Einklang bringen. Die Extremwerte der Elemente Mg und Cu werfen noch die Frage auf, ob mit sinnvoller Spurenelement-Substitution eine Verbesserung im Krankheitsbild der untersuchten Patienten erzielt werden kann.

Nach den experimentellen Untersuchungsreihen von KISS (1984) wäre wegen der nachgewiesenen Beteiligung an Immunstimulations-Mechanismen (MEASE, 1974; HASS u. Mitab., 1981) eine Magnesium-Substitution durchaus zu empfehlen, und zwar nicht nur bei einer diagnostizierten Immunschwäche, sondern auch bei bereits vorhandenen malignen Tumoren.

Dagegen weist BERSIN (1963) darauf hin, daß der Mg-Serumspiegel nicht immer ein verlässlicher Indikator zur Erkennung eines Mangelzustandes ist. Erst unter Belastung mit einem Mg (II)-Präparat zeigt sich bei Mangelpatienten eine Retention (FITZGERALD, 1957), während Personen ohne Defizit 100% des verabreichten Mg (II) ausscheiden.

Hochinteressanter therapeutischer Nutzen kann sich aus dem von CLASSEN (1982) festgestellten antipyretischen Effekt parenteraler Mg-Gaben erzielen lassen (3.2). Bei den Patienten der vorliegenden Studie traten Arzneimittel-induzierte Fieberschübe über mehr als 5 Tage auf.

Bei FISCHER (1984) ausführlichst dargestellt, sind magnesiumarme Ernährung, Phosphatüberschuß, Sterilisierung des Darmes einige der Faktoren, die über Absorptionshemmung, osmotische Diurese und Interferenz mit der Reabsorption von Mg eine Hypomagnesiämie bedingen können. Da weiterhin der gesamte Phosphorstoffwechsel und die energetischen Vor-

gänge bei der Spaltung von Pyrophosphaten (ATP) an Mg (II) gebunden sind (HOLTMEIER, 1971), erscheint die Annahme gerechtfertigt, daß sich PHOSPHOR- und KALZIUM-Wert unter Mg-Substitution normalisieren können. Nach FISCHER (1984) muß dabei Mg-Substitution zum Auffüllen der Depots über lange Zeit durchgeführt werden.

Im Hinblick auf den auch beim Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle festgestellten erheblich von der Norm abweichenden Kupferwert, besitzt der Bericht von BAYER (1984) eine bedeutsame Aussagekraft: Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung und schlechter Prognose weisen die stärkste Erhöhung der Serum-Kupferspiegel auf. In Verlaufskontrollen der Tumornachsorge sprechen postoperativ sich normalisierende Werte für eine vollständige Tumorresektion, weiterhin erhöhte, bzw. sogar stärker ansteigende Werte für einen progredienten Verlauf.

Im Rückgang erhöhter Kupferkonzentrationen kann ein wichtiger Hinweis auf das positive Ansprechen auf therapeutische Maßnahmen gesehen werden. STAHL (1985) erklärt das Absinken des Serum-Kupferspiegels unter Kupfer-Substitution dadurch, daß die entleerten Kupferspeicher in der Leber (Hepatocuprein, Metallothionein) wieder aufgefüllt werden. Ein erhöhter Kupferwert während eines akuten, entzündlichen Prozesses ist keinesfalls Zeichen eines Kupferüberschusses. Es wäre ein Kunstfehler zu versuchen, das Kupfer über Chelat-Bildung auszuschwemmen.

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigt der Cu-Status im letzten Zyklus einen erkennbaren Rückgang hoher Analysewerte, die jedoch innerhalb weniger Tage wieder steigen. Breiter angelegte klinische Studien sollten noch durchgeführt werden.

Eine Relativierung der Vergleichbarkeit internationaler Forschungsberichte, gerade in Bezug auf therapeutische und unerwünschte Wirkungen systemischer Chemotherapie, z.B. bei der Anwendung von Bleomycin (KIEFER, 1973), muß in der Tatsache gesehen werden, daß offenbar BLM keine konstante Zusammensetzung aufweist und, daß speziell die in verschiedenen Ländern verwendeten Chargen eine verschiedene Zusammensetzung haben. Dies gilt sinngemäß auch für MTX und Leucovorin, vermutlich auch für Medikamente aus Chargen verschiedener Jahrgänge, wenn der Zeitabstand Jahrzehnte beträgt. Damit finden die Berichte über unterschiedlich häufiges Auftreten von BLM-Nebenwirkungen eine Erklärung.

Im Vergleich der von uns gefundenen Ergebnisse (3.4) mit der internationalen und deutschsprachigen Literatur zeichnet sich ab, daß unter Substitution von Zn bei nachgewiesenem Mangel im Rahmen einer untoxischen Begleit-Therapie beim Plattenepithel-Karzinom der Mundhöhle erwartet werden kann, daß die unerwünschten Hautläsionen schneller und sicherer abheilen. Inwieweit eine routinemäßige Zn-Therapie beim Tumorpatienten das Auftreten dieser Begleiterscheinungen der Zytostase verhindern oder die Ausprägung derselben vermindern kann, bleibt weiteren klinischen Prüfungen mit regelmäßiger Zn-Substitution vorbehalten.

In Übereinstimmung mit der Literatur weist die Hypomagnesiämie bei Patienten mit Plattenepithel-Karzinom der Mundhöhle im fortgeschrittenen Stadium ausgesprochen deutlich darauf hin, daß auch eine konsequente Mg-Substitution positive Folgen im Hinblick auf das Auftreten von Fieber und Hauterscheinungen (siehe weiter oben) verspricht. In diesem Sinne ist auch eine Cu-Therapie zu erwägen, bzw. in klinischen Untersuchungen die Erfolge einer Cu-Substitution zu prüfen.

In jedem Fall erscheint eine ausgewogene Zufuhr von Spurenelementen von eminenter Bedeutung.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bezüglich der Verträglichkeit systemischer Polychemotherapie im fortgeschrittenen Stadium des Plattenepithel-Karzinom der Mundhöhle wurden die Konzentrationen der Mineral- und Spurenelemente Phosphor, Zink, Kalzium, Magnesium, Eisen und Kupfer mittels Atomemissionsspektroskopie untersucht. Wie bei einer ganzen Reihe klinischer Tumoren konnte ein ausgeprägt reduzierter Zinkspiegel im Serum von Patienten mit Plattenepithel-Karzinomen der Mundhöhle nachgewiesen werden. Die deutlich überhöhten Kupferwerte bei gleichzeitig erniedrigtem Eisen mit Hypomagnesiämie bestätigen die Befunde der Literatur. Interessant erscheint auch die gleichsinnige Erhöhung von Kalzium und Phosphor über die obere Norm.

Unter den Beschwerden, welche dem Tumorpatienten unter der Chemotherapie das Leben erschweren, stehen Schmerzen im Vordergrund, die tumorbedingt sein können, oder als Folge entzündlicher Hautläsionen auftreten mit Behinderung der Nahrungsaufnahme und Sprache. Bei bestehendem Zinkmangel erscheint eine generelle Zinksubstitution angebracht. Die Substitution von Magnesium ist empfehlenswert, da eine Beteiligung bei der Bekämpfung der beschriebenen Nebenwirkungen anzunehmen ist. Die Untersuchung des Mineralstoffwechsels beim Plattenepithel-Karzinom Patienten erlaubt innerhalb gewisser Grenzen diagnostische Aussagen und ermöglicht Verlaufskontrollen der Tumor-Therapie. Im Rahmen einer verstärkten interdisziplinären Zusammenarbeit in der Medizin ist die Mineral- und Spurenelementanalyse als fester Bestandteil der Karzinomtherapie ein wünschenswertes Ziel.

Die Wechselwirkungen der Spurenelemente untereinander sind wesentlich komplexer als ursprünglich angenommen. Spurenelement-Therapie sollte bei der Behandlung unerwünschter Hautläsionen nicht überbewertet, jedoch auf keinen Fall vernachlässigt werden.

Daneben zeigte das Studium der Spurenelementregulation weitverzweigte Interaktionsmechanismen auf, wobei ein einheitliches Konzept über die tatsächlichen Kontrollvorgänge nicht bekannt ist.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ABEL, J., F.K. OHNESORGE

Toxikologie der Spurenelemente. In: Spurenelemente,
184-193 Hrsg. Glatke, E., G. Heimann, F.J. Eckert, Thieme,
Stuttgart (1979)

2. ADAMSON, I.Y.R., D.H. BOWDEN

The pathogenesis of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice.
Amer. J. Path. 77, 185 (1974)

3. AGGET, P.J.

Bedeutung der Spurenelemente für die Gesundheit des Menschen (1984)
Sandorama 4, 85, Hrsg. Sandoz AG, Nürnberg (1985)

4. AHNEFELD, F.W. u. Mitab.

Der Einfluß operativer Maßnahmen auf den Zn-Stoffwechsel.
S.Colloquium in Homburg/Saar (18.03.72) über Kalium-Magnesium-
Aspartat mit Beiträgen zur metabolischen Bedeutung des Zinks
Hrsg. Prof. K. Hutschenreuter, oh. Verlagsang. o. Jg.
in: Köhler (1983)

5. ALLEN, J.J., N.E. KAY, C.J. McCLAIN

Severe zinc deficiency in humans: Association with a reversible
T-Lymphocyte dysfunction
Ann. Int. Med. 95, 154-157 (1981)

6. BARRANCO, S.C. u. Mitab.

Bleomycin as a possible synchronizing agent for human tumor cells
in vivo.
Cancer Res. 33, 882-887 (1973)

7. BAYER, W.

Ernährungswissenschaftliche Aspekte bei Diagnostik und Therapie von Mineralstoffwechselstörungen.
Ehk, 30, 693-701 (1981)

8. BAYER, W.

Zink und entzündliche Darmerkrankungen.
Min.- u. Spurenel.-Report, 1, Heft 2 (1983)

9. BEISEL, W.R.

Acute stress and trace element metabolism.
Int. Rev. Neurobiol., Suppl 1, 53-82 (1972)

10. BERSIN, Th.

Biochemie der Mineral- und Spurenelemente.
Akadem. Verlagsanstalt, Frankfurt./Main (1963)

11. BIER, J.

Intratumorale Immuntherapie mit BCG
I. Teil
Dtsch. Z.-Mund-Kiefer-GesichtsChir. 5, 199-209 (1981)

12. BIER, J., K. BITTER, J. NICKLISCH

Immundefekte bei Pat. mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle.
Dtsch. Z.-Mund-Kiefer-GesichtsChir. 1, 210-228 (1977)

13. BIER, J., P. BENDERS, K. BITTER

Zytostatika-Konzentrationen in Organen und Tumoren.
Vergleich nach intravenöser und intratumoraler Injektion.
Dtsch. Z.-Mund-Kiefer-GesichtsChir. 3, 59-65 (1979)

14. BIER, J., U. NICKLISCH

Immunreaktivität und Therapie bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle.
Dtsch. Z.-Mund-Kiefer-GesichtsChir. 5, 135-142 (1981)

15. BIER, J., H. BIER, S. KLEINSCHUSTER, H. RAPP
Intratumorale Immuntherapie mit BCG
II. Teil
Dtsch. Z.-Mund-Kiefer-GesichtsChir. 5, 210-222 (1981)
16. BIER, J., E. LOER, J. FRANKE
Experimentelle intraarterielle Chemotherapie: J ⁵⁷Co-Bleomycin-Ausscheidung und Blutplasma-Aktivitäten
Dtsch. Z.-Mund-Kiefer-GesichtsChir. 8, 271-277 (1984)
17. BIERBACH, H., U. GROTH, H.P. SCHUSTER, H. HOLZMANN, G.W. KORTING
Zinkmangelsyndrom während kompletter parenteraler Langzeiternährung bei Morbus Crohn und Leberzirrhose
Klin. Wochschrft. 57, 1229-1236 (1979)
18. BILDER, J., I. HORNOVA
Proresid-Methotrexat-Kombination in der Chemotherapie der orofacialen Carcinome
Der Chirurg 41, 320-324 (1970)
19. BITTER, K.
Pharmakokinetische Untersuchungen zur intraarteriellen Applikation von Methotrexat im Kiefer-Gesichts Bereich
Österr. Z. Stomatologie 69 Jhg. H 7 1972
20. BITTER, K.
Relations between histology, TNM-category and results of treatment with Methotrexate-Bleomycin-combination in Squamous cell carcinomas of the oral cavity.
J. max-fac. Sug. 1, 113-117 (1973) a

21. BITTER, K.

Erste Ergebnisse der zytostatischen Behandlung von Plattenepithelcarcinomen der Mundhöhle mit einer Kombination von MTX u. Bleomycin
Dtsch. Zahn-, Mund- u. Kieferheilk. 60, 81-93 Hz (1973) b

22. BITTER, K.

Superadditive cytostatic effects after combined administration of Vincristine, Bleomycin and Methotrexate to Yoshida Sarcoma
J. Max-facial Surg. 5, 115 (1977a)

23. BITTER, K.

Die Behandlung des Mundhöhlencarcinoms mit der Kombination Bleomycin, Methotrexat, Telekobaltbestrahlung
Strahlentherapie 153, 7, 449-455 (1977b)

24. BITTER, K.

Vergleich einer postoperativen Chemotherapie mit einer po Co-60 Bestrahlung bei Patienten mit fortgeschrittenen Mundhöhlen-Karzinomen. Bericht über eine randomisierte Studie.
Dtsch. Z.-Mund-Kiefer-GesichtsChir. 3, 55-58 (1979)

25. BITTER, K., B.S. BITTER

Experimentelle Untersuchungen und Klin. Anwendungen einer Bleomycin-Methotrexat-Kombination.
In: Wilmanns: Bleomycin, 115 (1975)

26. BITTER, K., J. BIER

Pharmakokinetische Untersuchungen zur intraarteriellen Perfusion von zytostatischen Substanzen bei der Behandlung des Mundhöhlen-Karzinoms.
Dtsch. Z.-Mund-Kiefer-GesichtsChir. 2, 81 (1978)

27. BLÄSIG, H., B. NÄTHER, W. GERTEIS, CH. BRÖLSCH, H. GREVEL
Bleomycin bei gynäkologischen Plattenepithelkarzinoma.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 31, 1155-1163 (1971)
28. BÖHEIM, K., G. MIKUZ, C. BÖHEIM
Pathohistologische Veränderungen nach zytostatischer Induktions-
therapie mit Methotrexat (M), Bleomycin (B) und Cis-Platinum (P)-
(MBP).
Laryngol Rhinol Otot (Stuttg.) 61, 246-250 (1982)
29. BONADONNA, G.M. u. Mitab.
Clinical trials with bleomycin in lymphomas and in solid tumors.
Europ. J. Cancer 2, 205 (1972)
30. BRAETTER, P. u. Mitab.
In: Trace element analytical chemistry in medicine and biology
(Hrsg. Brätter, P. und P. Schramel) Vol. 2, 45, W. d. Gruyter
Berlin (1983)
31. BRUN B. u. Mitab.
Polychimiotherapie initiale dans le traitement des cancers des
voies aerodigestives superieures. Efficacité et tolerance de deux
associations non randomises chez 48 patients.
Bull Cancer (Paris), 71, 30-34 (1984)
32. BRUNTSCH, U., H. KAPPAUF, I. THEISSING, W.M. GALLMEIER
Plattenepithelkarzinome im HNO-Bereich: Chemotherapie
Münch. med. Wschr. 124, Nr. 9, 209-212 (1982)
33. BUCHHEIT, H.
Zur Behandlung myeloproliferativer Störungen am Beispiel der
Thrombozythämie.
Min.- u. Spurenel.-Report 1, Heft 2 (1983)

34. BÜRKLE, V., G. BÜRKLE, R. ZIELKE

Hemmwirkung auf die Zellkinetik von Platten- und Schleimhaut-
epithelien.

Beitr. Onkol. Vol 12, Wirkung und Nebenwirkung von Bleomycin
(Karger, Basel 1982)

35. BURCH, R.E., J.F. SULLIVAN

Diagnosis of zinc, copper and mangan abnormalities in man.
Med. Clin. N. Am. 60, 655 (1976)

In: Veränderungen von Spurenelementen im Serum von Dialyse-Patienten,
Cullmann, W., M.V. Lako, Fortschr. Med. 99, 12, 413-414 (1981)

36. BURCH, R.E. u. Mitab.

Newer aspects of the roles of zinc, manganese and copper in human
nutrition.

Clin. Chem. 21/4, 501-520 (1975)

37. BURGE, J.C. u. Mitab.

Taste acuity in patients undergoing longterm hemodialysis.

Kidney International 15, 49 (1979)

38. BURKHARDT, A., W.-J. HÖLTJE

The effects of intra-arterial bleomycin therapy on squamous cell
carcinoma of the oral cavity.

J. max, fac., Surg. 4, 217 (1975)

39. BURKHARDT, A., G. BOMMER, J.-O. GEBBERS, W.-J. HÖLTJE

Riesenzellbildung bei Bleomycintherapie oraler Plattenepithel-
carcinome.

Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol. 369, 197-214 (1976)

40. BURKHARDT, A., J.-O. GEBBERS, W.-J. HÖLTJE

Die Bleomycin-Lunge

Dt. med. Wschrft. 8, 281-289 (1977)

41. BUSCHMANN, H., H. ZUMKLEY

Zinksubstitution bei chron. Niereninsuffizienz.
Akt. Ernähr. 8, 133-135 (1983)

42. BYERS T., G. SAXON

The epidemiology of diet and cancer.
Advances Canc. Res. Vol 41, 1-65 (1984)

43. CALMAN, K.C., J.F. SMITH, M.H.N. TATTERSALL

Basic principles of cancer Chemotherapy.
Mac Millan Press, London, 85 (1980)

44. CARTWRIGHT, G.E., M.M. WINTROBE

Copper metabolism in normal subjects.
Am. J. Clin. Nutr. 14, 224-232 (1964)

45. CATALONA, W.J., W.F. SAMPLE, P.B. CHRETIEN

Lymphocyte reactivity in cancer patients; correlation with tumor histology and clinical stages.
Cancer, 31, 65 (1973)

46. CHABNER, B.A., Ch. E. MYERS

Clinical Pharmacology of Cancer Therapy, 9,
In: Cancer principles and practice of oncology.
Hrsg. DeVita, V.T., S. Hellman, S.A. Rosenberg.
Lippincott, Philadelphia, Pennsylvania (1982)

47. CHERRY, L.M., T.C. HSU

Bleomycin-induced chromosome damage in lymphocytes of medullary thyroid carcinoma patients and their family members.
Anti. Canc. Res. 3, 367-372 (1983)

48. CLASSEN, H.G.

Magnesiumeffekte in der Human Therapie: Glaube-Hinweise-Beweise?
Magnesium-Bulletin 1, 1-8 (1979)

49. COHEN, S.C. u. Mitab.

Effects of antineoplastic agents on wound healing in mice.
Surgery 78, 238-244 (1975) In: Bleomycinum, Zytostatikum aus der
Gruppe der Antibiotika, Mack, Illertissen (1976)

50. CONRADT, A., H. WEIDINGER

Die zentrale Stellung von Magnesium bei der Behandlung der fetalen
Hypotrophie.
In: Magnesium-Bulletin 2, 103-124, Heidelberg (1982)

51. CORTES, E.P. u. Mitab.

Chemotherapy for head and neck cancer, relapsing after radiotherapy.
Cancer, Vol 47, 1, 1966-1970 (1981)

52. COUSINS, R.J.

Regulation of zinc absorption: Role of intracellular ligands.
Am. J. Clin. Nutr. 32, 339-345 (1979)

53. CREAGAN, E. u. Mitab.

Cyclophosphamide, Adriamycin, and Cis-Diamminedichloroplatinum (II).
In: The treatment of patients with advanced head and neck
cancer.
Cancer 47, 240-244 (1981)

54. CULLMANN, W., M. VLAHO

Veränderungen von Spurenelementen im Serum bei Dialyse-Patienten.
Fortschr. Med. 99, 413-414 (1981)

55. CUTLER, E.A. u. Mitab.

Chemotherapy and possible zinc deficiency.
New Engl. J. Med. 168-169 (1977)

56. DAVIS, R.K. u. Mitab.

Induction Chemotherapy with Vinblastine, Bleomycin and Cis-diamminedichloroplatinum in squamous cell carcinoma of the head and neck.

Otolaryngol Head Neck Surg., 91, 627-631 (1983)

57. DEVILLE, M.

Die wirkliche Aufgabe der Spurenelemente.

Forschungs- und Anwendungszentrum für Spurenelemente.

Bursins, Druck: Corbaz S.A. Montreux, CH (1978)

58. DEVITA, O., R.C. YOUNG, G.B. CANELOS

Combination versus single agent chemotherapy: A review of the basis for selection of drug treatment of cancer.

Cancer, 35, 98 (1975)

59. DEVITA, V.T.

Principles of Chemotherapy.

In: Cancer principles and practice of oncology. 8,

Hrsg. Devita, V.T., S. Hellman, S.A. Rosenberg, Lippincott, Philadelphiy, Pennsylvania (1982)

60. DIEBERT, E.

Die Gewebebelastung durch Korrosionsprodukte bei Implantaten.

Habil.-Schrift, München (1981)

61. DIEBERT, E.

Zum internen Klinik-Gebrauch bestimmte Aufzeichnungen.

München (1982)

62. DIEBERT, E., P. SCHRAMMEL, W. WINTER

The influence of visible biological reactions of the implant on the formation of corrosion-products.

In: Trace element analytical chemistry in medicine and biology.

Hrsg. Brätter P., P. Schrammel, de Gruyter, Berlin-New-York (1983)

63. DITTMER; H., D. GOLDSCHMITT

Erfahrungen mit oraler Zinksulfatbehandlung bei großflächigen
Ulzera.

Med. Welt, Bd. 27, 12, 589-891 (1976)

64. DORN, F., Th. GÜNTHER

Zur hormonalen Regulation des Zn-stoffwchsel.

Z. Klin. Chem. u. Klin. Biochem. 8 Jg. 618-620 (1970)

65. DREWS, J. u. Mitab.

Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 84. 125

In: Michel, R., Changes of trace element concentrations of human
tissues and body fluids due to therapeutic and diagnostic treatment,
Inst. f. Kernchemie, Univ. Köln (1983)

66. EVANS, G.W.

Zink absorption and transport.

In: Trace elements in human health and disease, Hrsg. Prasad A.S.,
D. Oberleas, Vol. I, 181-187. Academic Press. New York - San Francisco -
London (1976)

67. EVANS, G.W.

Normal and abnormal zinc absorption in man and animals:

The tryptophan connection.

Nutr. Rev. 38, 137-141 (1980)

68. EVANS, G.W., P.E. JOHNSON

Zink binding factor in acrodermatitis.

Lancet, 1, 1310 (1976)

69. ERVIN, T.J., R. WEICHSELBAUM, D. MILLER, M. MESHAD, M. POSNER,
R. FABIAN

Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck
with Cisplatin, Bleomycin, and Methotrexate (DBM)

Cancer Treat. Rep. 65, 781-781 (1981)

70. ESSER, E.

Zur Therapie inoperabler Plattenepithelcarcinome der Mundhöhle und des Oropharynx.

Dtsch. Z.-Mund-Kiefer-GesichtsChir. 1, 229-235 (1977)

71. ESSER, E., J. SCHUMANN, M. WANNENMACHER

Klinische Wertung der "synchronisierten" Radiotherapie inoperabler Mundhöhlen-Oropharynxkarzinome nach Langzeitbeobachtung

Dtsch. Z.-Mund-Kiefer-GesichtsChir. 3, 66-69 (1979)

72. FILIPPEK, W.

Arzneimittelinduzierte Lungenerkrankungen.

Tempo Medical 10, 90 (1983)

73. FISCHER, B.

Magnesiumstoffwechsel-Hypomagnesiämie-Karzinom

In: Hrsg. Schmidt, K., W. Bayer, Bd. 3, Mineralstoffwechsel beim Tumorpatienten.

E. Fischer, Heidelberg (1984)

74. FISHER, R.D. u. Mitab.

Elevation of plasma antidiuretic hormone (ADH). Associated with Chemotherapy-induced enuresis in man.

Cancer Treatm. Rep. 66, 25 (1982)

75. FITZGERALD, M.G. P. FOURMAN

Clin. Sci. 15, 635 (1957)

In: Bersin, Th., Biochemie der Mineral- und Spurenelemente (1963)

76. FLINK, E.B.

Magnesium deficiency and magnesium toxicity in man, 1-21.

In: Trace elements in human health and disease, Hrsg. Prasad A.S. und D. Oberleas, Vol II.

Academic Press, New York, San Francisco, London (1976)

77. FODOR, L.

Bedeutung von Zink im Stoffwechsel.

Z. Naturheilverf. 24, 7, 355-360 (1983)

78. FODOR, L., J. ESCHNER, W. DICK, F.W. AHNEFELD

Die klinische Bedeutung des Zinkmangelsyndroms.

Anaesthesist 21, 456-459 (1972)

79. FODOR, L., R. DÖLP, J. ESCHNER, F.W. AHNEFELD

Operationsbedingter Zinkverlust als limitierender Faktor im Zellstoffwechsel.

Anästhesist, 22, 393-399 (1973)

80. FÖRSTER, H.

Grundlagen von Ernährung und Diätetik.

Govi-Verlag, Frankfurt/Main (1978)

81. FREY, R.

Spurenelemente. Physiologie-Pathobiochemie-Therapie.

Schattauer Verl., Stuttgart (1979)

82. FRÖHLICH, W.

Bioavailability of minerals from cereals.

In: Trace element analytical chemistry in medicine biology,

Vol 2, Hrsg. Brätter, P., P. Schramel, de Gruyter Verl.

Berlin-New York (1983)

83. FÜRG, N.

Das Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle unter besonderer Berücksichtigung der nicht-operativen Therapie.

Inaugural.-Diss. München (1983)

84. FUNK, N.

Das chirurgisch und kombiniert chirurgisch-radiologisch behandelte Plattenepithelkarzinom der Lippen und der Mundhöhle.

Inaugural-Diss., München (1983)

85. GAUDIN-HARDIN, F.

Magnésium et système immunitaire: Données récentes.
Magnesium-Bull. 3, No. 1a, 229-236, Heidelberg (1981)

86. GLADTKE, E.

Tolerable und nicht-tolerable Nebenwirkungen der Antibiotika-
therapie.
Monatsschr. Kinderheilkd. 132, 760-764 (1984)

87. GLASOWSKI, P.

Intratumorale Bleomycin-Infiltrationstherapie bei Plattenepithel-
tumoren im HNO-Bereich.
Laryng. Rhinol. 56, 543 (1977)

88. GROSSMANN, H.H. u. Mitab.

Magnesium, Alkohol und Leber.
Krankenhausarzt 51, 5, 331 (1978)

89. HALLBÖÖK, T., E. LANNER

Serum-zinc and healing of venous leg ulcers.
Lancet, 2, 780-782 (1972)

90. HALSTED, J.A., J.c. SMITH Jr.

Plasma-zinc in health and disease.
Lancet, I, 322-324 (1970)

91. HALSTED J.A. u. Mitab.

Plasma zinc and copper in pregnancy, and after oral contraceptives.
Lancet, 2, 278-279 (1968)

92. HALSTED J.A. u. Mitab. .

Zinc deficiency in man (The Shiraz Exp.)
The Americ. J. of. Med. Vol 53, 277-284 (1972)

93. HANGARTER, W.

Kupfersalizylat bei rheumatoider Arthritis und Rheuma-
ähnlichen degenerativen Erkrankungen.

Med. Welt Bd. 3, 45, 1625-1628 (1980)

94. HASS, G.M., G.H. LAING, R.M. GALT, P.A. MCCREARY

Recent advances: Immunopathology of magnesium deficiency in rats.
Induction of tumors incidence, transmission and prevention of
lymphoma-leukemia.

Magnesium-Bull. 1a, 217-228, Heidelberg (1981)

95. HEGER, H.

Praxiserfahrungen mit Mineralstoffdiagnostik und Mineralstoff-
substitution bei Tumorpatienten.

In: Schmidt, K., W. Bayer. Mineralstoffwechsel beim Tumorpatienten, (1984)

96. HEILMANN, L., H. LUDWIG

Die gestörte Mikrozirkulation bei der Gestose.

Z. Geburtsh. u. Perinat. 184, 187-194 (1980)

97. HERBERHOLD, C. u. Mitab.

Verbrauchskoagulopathie bei Karzinomen des Kopf- und Halsbereiches.

Arch. Oto-Rhino-Laryng. 207, 565 (1974)

98. HEROLD, G., B. STEPHAN, T. MENZEL

Infusionther. Klin. Ernaehr. G: 105 (1979)

In: Michel, R., Changes of trace element concentrations of human
tissues and body fluids clueto therapeutic and diagnostic treatment,
Institut f. Kernchemie, Universität Köln (1983)

99. HILL, C.H.

Mineral Interrelationships

In: Trace elements in human health and disease.

Hrsg. Prasad A.S., D. Oberleas, Vol II, 281-300, Academic Press
New York-San Francisco-London (1976)

100. HILL, J.B. u. Mitab.

Importance of primary site in assessing 6 year survival data in advanced epidermoid head and neck cancer treated with initial combination Chemotherapie without Cisplatin.

Proc. Anno Meet Am. Soc. Clin. Oncol., 3, 178 (1984)

101. HÖLTJE, W.J., A. BURKHARDT

Gefäßschäden durch Bleomycin nach Perfusionsbehandlung v. Mundhöhlen Carcinomen
Dtsch. Z. Mund-Kiefer-Gesichts Chir. 1, 8-13 (1977)

102. HOLLMANN, K., G. MAILATH, J. KÜHBÖCK, W. SEITZ

Die Kombinationsbehandlung orofacialer Malignome mit Strahlen und Zytostatika.

Z. Stomatologie 81, 171-177 (1984)

103. HOLTMEIER, H.J.

Das primäre und sekundäre Magnesium-Mangelsyndrom.

Ernährungswissenschaften, 111-152, G. Thieme Verlag, Stuttgart (1968)

104. HOLTMEIER, H.J.

Das Magnesiummangel-Syndrom

Ärztl. Prax. 23 Jg., 29, 1695 (1974)

105. HOLTMEIER, H.J., M. KUHN

Zink- und Magnesiummangel beim Menschen.

Therapiewoche, 22, 51, 4536-4546 (1972)

106. HOLTMEIER, H.J. u. Mitab.

Zink, ein lebenswichtiges Mineral.

Wiss. Verl.-GmbH, Stuttgart (1976)

107. HOLTMEIER, H.J.

Das Zink-Mangelsyndrom.

Dtsch. Apoth. Ztg. 124, 28, 1395-1397 (1984)

108. HONG, W.K., R. BROMER
Chemotherapy in head and neck cancer.
New Engl. J. Med. Vol. 308, No. 2, 75-79 (1983)
109. HORPOT, M., E. KLAUS, B. SEURING; H.J. LANG
Effect of diuretics on magnesium excretion.
Magnesium Bulletin 7, 1, 20-24, Heidelberg (1985)
110. IACOVINO, J.R. u. Mitab.
Fatal pulmonary reaction from low doses of Bleomycin. An
idiosyncratic tissue response.
Jama 235, 1253-1255 (1976)
111. ILCHSHYN, A., Ş. MENDELSON
Zinc deficiency due to alcoholic cirrhosis mimicking acrodermatitis
enteropathica.
Brit. Med. J. 284, 284 (1982)
112. JOSE B. u. Mitab.
Local control in advanced head und neck cancer by combined
modalities of treatment.
J. Surg. Oncol. 26, 230-232 (1984)
113. JYENGAR, G.V. u. Mitab.
The elemental composition of human tissues and body fluids, 22-27,
Verlag Chemie, Weinheim-New York (1978)
114. KAY, R.G., C. TASMAN-JONAS
Zinc deficiency and intravenous feeding.
Lancet 2, 605 (1975)
115. KEIDERLING, W., H. SCHARPF
Über die klinische Bedeutung der Serumkupfer- und Serumeisenbestimmung
bei neoplastischen Krankheitszuständen.
Münch. Med. Wschr. 15, 437-439 (1953)

116. KIEFER, O.

Über die Nebenwirkungen der Bleomycintherapie auf der Haut.
Dermatologica 146, 229-243 (1973)

117. KIRCHGEßNER, M., H.-P. ROTH

Beziehungen zwischen klinischen Mangelsymptomen und Enzymaktivitäten
bei Zinkmangel.
Zbl. Vet.Med.. A. 22, 14-26 (1975)

118. KIRCHGEßNER, M., H.-P. ROTH, E. WEIGAND

Biochemical changes in zinc deficiency
In: Trace elements in human health and disease.
Hrsg. Prasad A.S., D. Oberleas. Vol I, 189-226, Academic Press,
New-York-San Francisco-London (1975)

119. KIRCHNER, H., H. RÜHL

Zink deficiency
The Lancet, June 9, 1317 (1973)

120. KISS, A.S.

Inhibition of chemical carcinogenesis by treatment with magnesium
and probable mode of action.
3. Hohenheimer Magnesium-Symposium
In: Hrsg. Schmidt, K., W. Bayer, Mineralstoffwechsel beim Tumor-
patienten, Bd. 3, 36
E. Fischer, Heidelberg (1984)

121. KLINGBERG, W.G. u. Mitab.

Zinc deficiency following penicillamine therapy.
In: Trace elements in human health and disease,
Hrsg. Prasad, A.S., D. Oberleas, Vol I, 51-65.
Academic Press. New York - San Francisco - London (1976)

122. KOCH, U., H.-J. STRAEHLER-POHL, B. HELPAP, H. FROMMHOLD
Intraarterielle Chemotherapie bei Karzinomen der oberen Speisewege
Laryn. Rhinol., Otologie 60, 71-76 (1981)
123. KÖHLER, F.R.
Zink-Aspartat, Dr. F. Köhler Chemie GmbH (1983)
124. KREIDLER, J.
DNA-Gehalt u. Proliferationskinetik der Carcinome der Kiefer-
Gesichtsbereichs.
Westdeutscher Verlag, Opladen (1976)
125. KREIDLER, J.F., J.R. PETZEL
Combined treatment of maxillo facial carcinoma by intra-arterial
proliferation block and irradiation.
Recent Results, Cancer Res., 86, 152-161 (1983)
126. KROUS, H.F.
Pulmonary toxicity due to Bleomycin.
Arch. Pathol. 95, 407-410 (1973)
127. KRUSE-JARRES, J.D.
Klinische Chemie.
G. Fischer, Stuttgart (1979)
128. KUTEN A. u. Mitab.
Multidrug Chemotherapy using Bleomycin, Methotrexate, and
Cisplatin alone or combined with radiotherapie in advanced head
and neck cancer.
Cancer Treat Rep. 67, 573-574 (1983)

129. LACCOURREYE, H. u. Mitab.

Etude comparative de deux protocoles de Chimiotherapie d'induction.
Cisplatinum-Methotrexate-Bleomycine, Oncovin-Methotrexate-Bleomycine.
Ann. Oto-Laryng (Paris) 100, 269-274 (1983)

130. LACCOURREYE H. u. Mitab.

High response rate after induction chemotherapy in Stage III head
and neck cancer.

Proc. Ann. Meet Am. Soc. Clin. Oncol. 3, 187 (1984)

131. LADGEFORD, K. u. Mitab.

Am. J. Clin. Nutr. 33: 2137

In: Michel, R., Changes of element concentrations of human tissues
and body fluids due to therapeutic and diagnostic treatment, Inst.
f. Kernchemie, Univ. Köln (1983)

132. LARVOR, P.

Magnesium, humoral immunity and allergy.

In: Magnesium in health and disease, Hrsg. Cantin, M., M.S. Seeling.
Spectrum Publ. Inc., Jamaica, N.Y. (1980)

133. LECHNER, J.

Spektralanalytische Untersuchung von chron. entzündlich
verändertem Kieferknochen und seine Wirkung auf das Mineralien-
gleichgewicht des Vollblutes.

Ehk (Erfahrungsheilkunde) 29, 418-424 (1980)

134. LEDERLE,

Methotrexat "Lederle"

Kombinationsschemata, MTX-Produkt-Information

Leucovorin, Produktinformation.

Cyanamid, Wolfratshausen (1982)

135. LEONE, L.A., T. OHNUMA

Combined high dose MTX rescue, bleomycin and cisplatinum for untreated stage III and localized stage IV far advanced squamous carcinoma of the head and neck.

Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 20, 374 (1979)

136. LESTER, E.P. u. Mitab.

Head and neck advanced squamous carcinoma: Treatment with Cis-Platinum-Bleomycin, and sequential Methotrexate-5-Fluorouracil.

Proc. Anno Meet Am. Soc. Clin. Oncol. 3, 182 (1984)

137. LINDEMAN, R.D., B.J. MILLS

Zinc homeostasis in health and disease.

Mineral Electroyte Metab. 3, 223 (1980) in Zumkley, H. u. Mitab.(1983)

138. LOMBECK, J., H.G. SCHNIPPERING, F. RITZEL, L.E. FEINENGEGEN,
H.J. BREMER

Absorption of zinc in acrodermatitis enteropathica.

Lancet, I, 855 (1975)

139. LUNDY, J. u. Mitab.

The acute and chronic effects of alcohol on the human immune system.

Surg. Gyn. a. Obst. Vol 141, 212-218 (1975)

140. MACK,

Bleomycinum.

Heinrich Mack Nachf., Illertissen/Bayern(1976)

141. MACK,

Persönliche, telefonische Nachfrage (1984)

142. MAGNUSSON, B. u. Mitab.

Scand. I. Gastroenterol. 14. 177 in Michel, R.
Changes of trace element concentrations of human tissues and body
fluids due to therapeutic and diagnostic treatment,
Inst. f. Kernchemie Univ. Köln (1983)

143. MANGLER, B.

Der Einfluß eines alimentären Magnesium-Mangels auf die Ent-
wicklung von Streß-Ulcera und die Elektrolytverteilung im Herzen.
Diplomarbeit, Univ. Hohenheim (1981)

144. McNAIR u. STICKLER

New. Engl. J. Med. 81, 511 (1969)
in: Wiss. Tab. Geigy, Basel (1979)

145. MEASE, A.D.

Carcinogenic potential of magnesium deficiency.
Lancet, 7, 590 (1974)

146. MESSING, B. u. Mitab.

Zinc deficiency in total parental nutrition.
Lancet, 2, 97-98 (1977)

147. MICHEL, R.

Changes of trace Element Concentrations of Human tissues and
body fluids due to therapeutic and diagnostic treatment.
Inst. f. Kernchemie, Univ. Köln (1983)

148. MIKAC-DEVIC, A.

Methodology of zinc determinations and the role of zinc in
biochemical processes.
Advanc. clin. Chem. 13, 271-333 (1970)

149. MILACHOWSKI, K.

Mineral- und Spurenelementstoffwechselstörungen bei der
Koxarthrose-Atomabsorptions spektrophotometrische Analyse am
menschlichen Femurkopf.

Z. Orthop. 120, 761-884 (1982)

150. MILACHOWSKI, K., W. KEYL

Störungen des Mineral- und Spurenelementstoffwechsels im
menschlichen Pseudoarthrosengewebe.

Unfallheilk. 85, 453-456 (1982)

151. MILLION, R.R., N.J. CASSISI, R.E. WITTES

Cancer in the Head and Neck, 13,

In: Cancer, principles and practice of oncology,

Hrsg. DeVita, V.T., S. Hellman, S.A. Rosenberg (1982)

152. MORTON, R.P.

Current use of Chemotherapy for head and neck cancer.

J. Laryngol. Otol. 98, 819-828 (1984)

153. MOYNAHAN, E.J.

Acrodermatitis enteropathica. A lethal interited human
zinc-deficiency disorder.

Lancet, 2, 399-400 (1974)

154. MÜLLER, W.E.G. u. Mitab.

Bleomycin inhibition of DNA-synthesis in isolated enzyme systems
and in intact cell systems.

Biochem. Pharmacol. 24, 911-915 (1975)

155. MUNRO und LINDNER

Physiol. Rev. 58, 317 (1978)
in: Wiss. Tab. Geigy, Basel (1979)

156. MUTSCHLER, E., K.D. VÖLGER

Die Bedeutung von Magnesium in der Therapie.
Z. f. Allg. Med. 58, 12, 677 (1982)

157. NATIONAL ACADEMIE OF SCIENCE (USA)

Food and nutrition board.
Recommended dietary allowances, 9th ed.
Nat. Acad. Sci. Washington, D.C. (1980)

158. NELDER, K.H., K.M. HAMBRIDGE

Zink therapy of acrodermatitis enteropathica.
N. Engl. J. Med. 292, 879-882 (1975)

159. NISSENBAUM, M. u. Mitab.

Treatment of advanced head and neck cancer: multiple daily dose
fractionated radiation therapy and sequential multimodal
treatment approach.
Med. Pediatr. Oncol. 12, 204-208 (1984)

160. NITZE, H.R. u. Mitab.

Die Strahlenbehandlung maligner Tumoren nach Synchronisation
des Zellteilungsrhythmus.
Strahlentherapie 143, 329 (1972)

161. NORDIN, B.E.

(Hrsg.) Calcium, Phosphate and Magnesium.
metabolism, Churchill, Edinburgh (1976)
in: Wiss. Tab. Geigy, Basel (1979)

162. OBERLEAS, D. u. Mitab.

In: Zinc metabolism (Hrsg. Prasad, A.S.), 225,
Thomas Publisher. Springfield Jll. (1966)

163. O'DELL, B.L.

Biochemistry and physiology of copper in vertebrates,
In: Trace elements in human health and disease, Hrsg. Prasad
A.S., D. Oberleas, Vol. I. 391-413, Acad. Press, New York-
Sanc Francisco-London (1976)

164. OH-UTI, K., S. INOUE, S. MINATO

Purification of an anemia-inducing factor from human placenta
and its application to diagnosis of malignant neoplasms.
Cancer Research 40, 1686-1690 (1980)
In: Hrsg. Schmidt, K., W. Bayer, Bd. 3, Mineralstoffwechsel
beim Tumorkranken. E. Fischer, Heidelberg (1984)

165. ORSINI, M.A. u. Mitab.

Treatment of advanced epidermoid carcinoma of the head and neck
using Methotrexate, Bleomycin and Cis-Platinum.
Trans. Pa. Acad. Ophthalmol. Otolaryng. 37, 71-86 (1984)

166. OTA, D.M. u. Mitab.

Skin lesions during intravenous hyperalimentation: Zinc deficiency,
Surgery 80, 629 (1976)

167. PARISI, A.F., B.L. VALLEE

Isolation of a zinc α_2 -macroglobulin from human serum.
Biochemistry 9, 2421-2426 (1970)

168. PEKAREK, R.S. u. Mitab.

The effect of live attenuated Venezuelan equine encephalomyelitis
virus vaccine on serum iron, zinc, and copper concentrations in man.
J. Lab. Clin. Med. 76, 293 (1970)

169. PEKAREK, R.S., W.R. BEISEL

Characterization of the endogenous mediator(s) of serum zinc and iron depression during infection and other stress.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 138, 728-732 (1971)

170. PEKAREK, R.S. u. Mitab.

Determination of serum zinc concentration in normal adult subjects by atomic absorption spectrophotometry.
Amer. J. Clin. Pathol. 57, 506-510 (1972)
In: Trace Elements, Hrsg. Prasad A.S., D. Oberleas (1976)

171. PFEILSTICKER, K.

Spurenelemente in Organen und Urin bei Krebs.
Z. Klin. Chem. 3. Jhg., 5, 145-176 (1965)

172. PFISTER, R.

Die antibiotische Behandlung maligner epithelialer Tumoren der Haut mit Bleomycin - Erste Erfahrungen.
Fortschr. Med. 89 Jg. Nr. 14, 583-589 (1971)

173. PLATZ, H. u. Mitab.

Jahresbericht 1981 der Arbeitsgruppe für Mundhöhlenkarzinome.
Linz (1981)

174. PLATZ, H. u. Mitab.

Retrospektive Dösak-Studie über Karzinome der Mundhöhle.
Analyse verschiedener prätherapeutischer Klassifizierungen.
Dtsch. Z. Mund-Kiefer-GesichtsChir. 6, 5 (1982)

175. PORIES, W.J. u. Mitab.

Acceleration of wound healing in man with Zinc-Sulphate given by mouth.
Lancet, 121-124 (1967)

176. PORIES, W.J. u. Mitab.

Metabolic factors affecting zinc metabolism in the surgical patient.

In: Trace elements in human and disease, Hrsg. Prasad A.S., D. Oberleas, Vol. I., 115-141. Academic Press. New York - San Francisco - London (1976)

177. PRASAD, A.S.

Deficiency of zinc in man and its toxicity.

In: Trace Elements in human health and disease, Hrsg. Prasad A.S., D. Oberleas, Vol. I, 1-20. Academic Press.
New York - San Francisco - London (1976)

178. PRASAD, A.S., D. OBERLEAS

Binding of zinc to amino acids and serum proteins in vitro.

J. Lab. Clin. Med. 76, 416-425 (1970)

179. PRASAD, A.S., D. OBERLEAS

Changes in activities of zinc dependent enzymes in zinc deficient tissues of rats.

J. Appl. Physiol. 31, 842-846 (1971)

180. PRASAD, A.S. u. Mitab.

Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism, hypogonadism and geophagia.

Am. J. Med. 31, 532-546 (1961)

181. PRASAD, A.S. u. Mitab.

Zinc metabolism in patients with syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism and hypogonadism.

J. Lab. Clin. Med. 61, 537-549 (1963a)

182. PRASAD, A.S. u. Mitab.

Zinc, iron and nitrogen content of sweat in normal and deficient subjects.

J. Lab. Clin. Med. 62, 84 (1963b)

183. PRASAD, A.S. u. Mitab.

J. Lab. Clin. Med. 61, 858 (1961a)

In: Wiss. Tab. Geigy, Basel (1979)

184. PRIBILLA, W.

Tumoranämien.

Dtsch. med. Wschr. 96, 754-756 (1971)

185. REINHOLD, J.G. u. Mitab.

Binding of zinc to fiber and other solids of wholemeal bread

In: Trace elements in human health and disease.

Hrsg. Prasad A.S., D. Oberleas, Vol. I, Academic Press.

New York-San Francisco-London (1976)

186. RICHARD, J.M. u. Mitab.

Intra-arterial Methotrexate in head and neck tumors.

Europ. J. Cancer 9, 847-851 (1973)

187. RILLING, S.

Vegetative Funktion und chemische Topographie im Cerebrum.

Ehk 1, S 23 ff (1985)

188. RIORDAN, J.F., B.L. VALLEE

Structure and function of zinc metalloenzymes

In: Trace elements in human health and disease,

Hrsg. Prasad, A.S., D. Oberleas, Vol. I, 227-256. Academic Press

New York - San Francisco - London (1976)

189. RITTER, R., U. GANZER

Ergebnisse nach Bleomycinbehandlung von Geschwulstrezidiven im
Kopf-Hals-Bereich.

Ein klinischer 5-Jahresbericht. HNO 24 (1976) 14

190. ROBINSON E. u. Mitab.

Progress Report on the treatment of locally advanced head and neck cancer by Bleomycin, Methotrexate and Cis-Platinum (BMP) combined with radiotherapie.

Proc. Anno.Meet.Am. Soc. Clin. Oncol. 3, 187 (1984)

191. ROCHE

Lexikon Medizin.

Urban, Schwarzenberg, München (1984)

192. ROSSO, R. u. Mitab.

Multidrug Chemotherapy - Vincristine, Bleomycin, and Methotrexate - (VBMJ) with radiotherapy in stage III-IV squamous cell carcinoma of the head and neck.

Cancer Treat Rep. 68, 1019-1021 (1984)

193. SANDSTEAD, H.H. u. Mitab.

Zinc and wound healing. Effects of zinc deficiency and zinc supplementation.

Am. J. Clin. Nutr. 23, 514-519 (1970)

194. SANDSTEAD, H.H. u. Mitab.

Conditioned zinc deficiencies.

In: Trace elements in human health and disease, Hrsg. Prasad A.S. and Oberleas, D. Vol. I, 33-49. Academic Press.

New York - San Francisco - London (1976)

195. SAUER, H.J., W. WILMANN

Internistische Therapie maligner Erkrankungen.

Urban u. Schwarzenberg (1980)

196. SAUER, H.J. u. Mitab.

The biochemistry of the citrovorum factor rescue effect in normal bone marrow cells after high-dose methotrexate.

Eur. J. Cancer 15, 1203-1209 (1979)

197. SEELIG, M.S.

The requirement of magnesium by the normal adult.
Am. J. Clin. Nutr. 14, 342-390 (1964)

198. SEELIG, M.S., BERGER

New Engl. J. Med. 290, 974 (1974)
In: Wiss. Tab. Geigy, Basel (1979)

199. SEELING, W.

Spurenelemente in Forschung und Klinik.
Bericht von einem Symposium auf der Reisenburg vom 5.2. - 7.2.1976.
Infusionstherapie 4, 181 (1977)

200. SEELING, W., F.W. AHNEFELD, W. DICK, L. FODOR

Die biologische Bedeutung des Zinks.
Anaesthesist 24, 329-342 (1975)

201. SEELING W., I. SEELING, F.W. AHNEFELD, W. DICK, A. GRÜNERT

Spurenelemente in der parenteralen Ernährung.
In: Grundlagen der Ernährung im Kindesalter.
Hrsg. Ahnefeld F.W., Springer, Berlin (1978)

202. SHEETZ, S. u. Mitab.

Response to initial chemotherapy predicts complete response
to subsequent radiotherapy in advanced squamous-cell carcinoma
of the head and neck.
Proc. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. 3, 183 (1984)

203. SIMKIN, P.A.

Oral Zinc Sulphate in rheumatoid arthritis.
Lancet 2, 539-542 (1976)

204. SINGER, R.H., K. KRISTEN, H. OSSWALD
Tierexperimentelles Prescreening zur Entwicklung einer Kombinations-
therapie gegen Tumoren der Mundhöhle.
Dtsch. Z. Mund-Kiefer-Gesichtschir. 2, 89-94 (1978)
205. SINGER, R. u. Mitab., K. KRISTEN, H. WEIDAUER, H. OSSWALD
Fünf Jahre antineoplastische Chemotherapie fortgeschrittener Mund-
schleimhaut- und Oropharynxkarzinome mit Vincristin, Methotrexat
(MTX), Bleomycin (BLM) und Nukleosid-Rescue sowie erste Erfahrungen
bei Hypopharynxkarzinomen.
Dtsch. Z. Mund-Kiefer-Gesichtschir. 4, 17 (1980)
206. SINGER, R., H. WEIDAUER, L. EDLER, H. OSSWALD
Langzeitergebnisse bei der Therapie fortgeschrittener Mundschleim-
hautkarzinome mit Vincristin, Methotrexat, Bleomycin und Nucleosid-
Rescue.
Dtsch. Z. Mund-Kiefer-Gesichtschir. 8. 264-270 (1984)
207. SINHA, S.N., E.R. GABRIELI
Serum copper and zinc levels in various pathologic conditions.
Amer. J. Clin. Path. 54, 570-577 (1970)
208. SMITH, J.C. Jr. u. Mitab.
Zinc: A trace element essential in vitamin A metabolism.
Science 181, 954-955 (1973)
209. SPAULDING, M.B. u. Mitab.
Induction Chemotherapy in head and neck cancer: superiority
of a Bleomycin-containing regimen.
Proc. Anno. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol. 4, 187 (1984)
210. SPENCER, H.
Zinc-⁶⁵ metabolism during low and high calcium intake in man.
J. Nutr. 86, 169-177 (1965)

211. SPENCER, H. u. Mitab.

Intake, excretion and retention of zinc in man.

In: Trace Elements in human health and disease, Hrsg. Prasad, A.S., D. Oberleas, Vol. I, 345-361, Academic Press, New York (1976)

212. SPIESSL, B.

Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle, Thieme, Stuttgart (1966)

213. SPIESSL, B.

Stadieneinteilung des Mundhöhlenkarzinoms.

Fortschr. Kiefer- u. Gesichtschir. 13, 9 (1968)

214. SUNDAL, E.

Zink in der Medizin.

Schw. Rdsch. Med. (Praxis) 67, 7, 244-248 (1978)

215. SUZUKI, H. u. Mitab.

On the mechanism of action of Bleomycin: Scission of DNA strands in vitro and in vivo.

J. Antibiotics 22, 446-448 (1969)

216. SCHALHORN, A., W. WILMANNS

Ferrokinetik: Prinzipien, Ergebnisse, Indikationen.

Klin. Wochenschrift, 59 (1981)

217. SCHALHORN, A., H. SAUER, W. WILMANNS, G. STUPP-POUTOT

Ferrokinetics after high-dose Methotrexate-therapy

Klinische Wochenschrift, 59, 1109-1113 (1981)

218. SCHEINBERG, H., J. STERNLIEB

Copper toxicity and Wilson's disease

In: Trace elements in human health and disease,

Hrsg. Prasad A.S., D. Oberleas, Vol. I, 415-438, Academic Press, New York - San Francisco - London (1976)

219. SCHEUNEMANN, H.

Experimentelle und klinische Untersuchungen zur intraarteriellen Chemotherapie inoperabler maligner Tumoren im Kiefer-Gesichtsbereich.

Med. Habil.-Schrift, Düsseldorf (1961)

220. SCHEUNEMANN, H.

Zytostatische Therapie maligner Tumoren im Kiefer- und Gesichtsbereich.

Therapiewoche 44, 6590-6596 (1975)

221. SCHMIDSEDER, R.

Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Diagnostik und Therapie des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle.

Habil.-Schrift, Berlin (1981)

222. SCHMIDSEDER, R., H. NOMA

Die Gefäßarchitektonik des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle.

Dtsch. Z. Mund-Kiefer-GesichtsChir. 1, 4-7 (1977)

223. SCHMIDSEDER, R., W.E.G. MÜLLER

Zur Chemotherapie des Mundhöhlenkarzinoms.

Dtsch. Z. Mund-Kiefer-GesichtsChir. 2, 85-88 (1978 a)

224. SCHMIDSEDER, R., W.E.G. MÜLLER

Zur Problematik der perioperativen Chemotherapie des Plattenepithelkarzinoms der Mundhöhle.

Schweiz. med. Wschr. 108, 915-919 (1978 b)

225. SCHMIDT, K. u. Mitab.

Determination of trace element concentrations in psoriatic and non psoriatic scales with special regard to zinc.

In: Trace element analytical chemistry in medicine and biology,

Hrsg. Brätter, P. and P. Schramel, 167-172, Walter de Gruyter & Co.,

Berlin - New York (1980)

226. SCHMIDT, K., W. BAYER
Mineralstoffwechsel und Abwehrsystem.
Verlag f. Medizin Dr. Ewald Fischer, Heidelberg (1982)
227. SCHMIDT, K., W. BAYER
Die Bedeutung des Zinks in der Medizin.
Verlag f. Medizin Dr. Ewald Fischer, Heidelberg (1983)
228. SCHMIDT, K., W. BAYER
Mineralstoffwechsel beim Tumorpatienten.
Verlag f. Medizin Dr. Ewald Fischer, Heidelberg (1984)
229. SCHÖLMERICH, J., H. WIETHOLTZ
Zink- und Vitamin-A-Mangel bei inneren Erkrankungen.
Z. Allg. Med. 60, 1057-1061 (1984)
230. SCHRAMEL, P., W. SCHMOLKE, J. KLOSE
Korrekturen bei neutronenaktivierungsanalytischen Elementbestimmungen bei wechselndem Bestrahlungszyklus und Verwendung der Mono-Standard-Methode.
J. Radioanal. Chem. 53, 89 (1979)
231. SCHRAMEL, P., A. WOLF, B.J. KLOSE
Direktbestimmung von Aluminium in Serumproben mittels Inductively Coupled Plasma (ICP) Emissionsspektralanalyse.
J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 18, 591 (1980)
232. SCHRAMEL, P., B.J. KLOSE, S. HASSE
Die Leistungsfähigkeit der ICP-Emissionsspektroskopie zur Bestimmung von Spurenelementen in biologisch-medizinischen und in Umweltproben.
Fresenius Z. Anal. Chem. 310, 209-216 (1982)

233. SCHRÖDER, M. u. Mitab.

Indikationen zur zytostatischen Therapie von Rezidiv-Karzinomen.
HNO, 32, 245-248 (1984)

234. SCHUMANN, J. u. Mitab.

Die zellkinetische Wirkung von Bleomycin auf das Ehrlich-Karzinom der Maus in vivo. Möglichkeiten der Synchronisierung von Tumorzellen für die Strahlentherapie.
Strahlentherapie 147, 298-307 (1974)

235. STAHL, M.

Mineralstoffe und Spurenelemente
Vortrag. Biologische Krebsabwehr, Kongress, Hamburg
Sonderdruck: Ursapharm, Saarbrücken (1984)

236. STAHL, M.

Spurenelemente bei der rheumatoiden Arthritis.
Ehk 3, 183-184 (1985)

237. STRUPLER, W. u. Mitab.

Sinnvolle Möglichkeiten der Palliativtherapie inkurabler Karzinome des Mundes und Mundrachens und der Rezidive.
Schweiz. med. Wschr. 108, Nr. 24, 911-914 (1978)

238. THIEME, R., B.J. KLOSE, P. SCHRAMEL, K. SAMSAHL

Das Verhalten von essentiellen Spurenelementen im Verlauf der normalen und pathologischen Schwangerschaft.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 33, 652 (1973)

239. TODD, W.R.u. Mitab.

Zinc in the nutrition of the rat.
Am. J. Physiol. 107, 146-156 (1934)
In: Sundal, E., Zink in der Medizin, Schweiz. Rund. Med. (Praxis) 67, 7, 244-248 (1978)

240. TWOMEY, P.I., W.J. CATALONA, P.B. CHRETIEN
Cellular immunity in cured cancer patients.
Cancer, 33, 435 (1973)
241. UICC
TNM Klassifizierung der malignen Tumoren und allgemeine Regeln
zur Anwendung des TNM-Systems.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1976)
242. UMEZAWA, H.
Bleomycin another antitumor antibiotics of high molecular weight.
Antimicrob. Agents chemother. 5, 1075-1085 (1965) In: Bitter, K., (1973b)
243. UMEZAWA, H. u. Mitab.
Studies on the mechanism of antitumor effect of bleomycin on
squamous cell carcinoma.
J. Antibiot. (Tokyo) 25-A, 409 (1972)
244. UNDERWOOD, E.J.
Trace elements in human and animal nutrition, 3rd. ed. Academic Press,
New York - San Francisco - London (1971)
245. VALDAZO, A.
Prevention des Candidoses Buccopharyngees au cours de Radiotherapies
et Chimiotherapies pour cancer des voies aéro-digestives
superieures.
Rev. Laryngol. Otol. Rhinol. 104, 457-458 (1983)
246. VOGEL, C., H. MÜLLER, W. LAUCHAR, P. REICHART
Orale Nebenwirkungen immunsuppressiver Therapie.
Dtsch. Z. Mund-Kiefer-GesichtsChir. 6, 245 (1982)
247. VOGEL, C., I. KÖHLER, W. LAUCHAR, P. REICHART
Cyclosporin-A-induzierte Mundschleimhautveränderungen.
Dtsch. Z. Mund-Kiefer-GesichtsChir. 8, 168-171 (1984)

248. VOGL, S. u. Mitab.

Hydroxyurea fails to improve the results of MBD Chemotherapy in cancer of the head and neck, but reduces toxicity.
Cancer, 52, 2011-2016 (1983)

249. VOGL, S. u. Mitab.

Sequential Methotrexate (MTX) and 5-Fluorouracil (FU) + Bleomycin (B) and Diamminedichloroplatinum (D) for advanced squamous cancer of the head and neck: dissappointing results.
Proc. Anno. Meet. Am. Soc. Clin. Incol. 3, 182 (1984)

250. VINZENZ, K., M. MICKSCHE, S. WUNDERER

Bestimmung zellulärer Immunreaktionen bei Pat. mit Mundhöhlenkarzinomen.
Z. Stomatol. 81, 231-238 (1984)

251. WACKER, W.E., A.F. PARISI

Magnesium-metabolism.
N. Engl. J. Med., 278, 658-663, 712-717, 772-776 (1968)

252. WALDHART, E., G. RÖTHLER

Perfusionsbehandlung maligner Tumoren im Kiefer-Gesichtsbereich.
Ztschr. Allg. med. 51, 1308-1311 (1975)

253. WANEBO, H.J. u. Mitab.

T.Cell deficiency in patients with squamous cell cancer of the head and neck.
Amer. J. Surg. Vol. 130, 445-451 (1975)

254. WANNEMACHER, R.W. Jr. u. Mitab.

Urinary amino acid excretion during experimentally induced sandfly fever in man, Amer. J. Clin. Nutr. 28, 110-118 (1975)
In: Trace elements in human health and disease, Hrsg. Prasad A.S., D. Oberleas, Vol. II, Academic Press, New York - San Francisco - London (1976)

255. WANNENMACHER, M. u. Mitab.

Erste klin. Ergebnisse der Strahlenbehandlung nach Teilsynchronisation mit Bleomycin.

Strahlentherapie 149, 131-140, Nr. 2 (1975)

256. WARREN, E., C. WACKER

Role of zinc in wound healing: A critical review.

In: Trace elements in human health and disease, Hrsg. Prasad A.S., D. Oberleas., Vol. I, 107-114, Academic Press, New York-San Francisco-London (1976)

257. WEIDAUER, H.

Bisherige Erfahrungen mit Bleomycin.

Heidelberger Fortbildg. 2. Feb. (1972)

In: Weidauer H., R. Singer, Ergebnisse einer primären antineoplastischen Chemotherapie bei fortgeschrittenen verhornenden Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich.

Laryng. Rhinol. 60, 151-161 G. Thieme Verlag Stuttgart, New York (1981)

258. WEIDAUER, H.

Erfahrungen mit Bleomycin beim Plattenepithelcarcinom im Kopf-Hals-Bereich.

Intern. Congr. Neoplastic diseases, Heidelberg, Juni (1973)

In: Weidauer H., R. Singer, Ergebnisse einer primären antineoplastischen Chemotherapie bei fortgeschrittenen verhornenden Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich.

Laryng. Rhinol. 60, 151-161 G. Thieme Verlag Stuttgart, New York (1981)

259. WEIDAUER, H., R. SINGER

Ergebnisse einer primären antineoplastischen Chemotherapie bei fortgeschrittenen verhornenden Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich.

Laryng. Rhinol. 60, 151-161 G. Thieme Verlag Stuttgart, New York (1981)

260. WEIGAND, E.

Nutritive Faktoren von Einfluß auf den Zink-Status.

In: Die Bedeutung des Zinks in der Medizin, 24-47, Hrsg. Schmidt, K., W. Bayer, Verlag für Medizin Dr. E. Fischer, Heidelberg (1983)

261. WEISMANN, K. u. Mitab.

Acquired zinc deficiency dermatosis in man.

Arch. Dermatol. 114, 1509-1511 (1978)

262. WEISS, Ch.

Funktionen des Blutes.

In: Schmidt-Thews: Physiologie des Menschen, Springer, Berlin - Heidelberg - New York (1980)

263. WESTER, P.O.

Zinc during diuretic treatment.

Lancet I, 578 (1975)

264. WHANG, R. u. Mitab.

The influence of sustained magnesium deficiency on muscle potassium repletion.

J. Lab. Clin. Med. 70, 895-902 (1967)

In: Trace elements in human health and disease, Hrsg. Prasad A.S., D. Oberleas, Vol. II, Academic Press, New York - San Francisco - London (1976)

265. WITTES, R.E.

Chemotherapy of head and neck cancer.

In: Symposium on modern perspectives in head and neck cancer.

Otolaryngologie Clinics of North America. Vol. 13, Nr. 3, 8 (1980)

266. ZBIGNIEW, L., G.A. WILKINS

T-Lymphocyte levels in the peripheral blood of patients with cancer of the head and neck.

Amer. J. Surg. Vol. 130, 440-444 (1975)

267. ZIELKE-TEMME, B.C. u. Mitab.

Combined intraarterial chemotherapie, radiation therapy, and surgery for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck.

Cancer 45, 1527 (1980)

268. ZUMKLEY, H.

Physiologie und Pathophysiologie der Spurenelemente.

Ärztezeitschrift für Naturheilverfahren 24, H 9, 493-498 (1983)

269. ZUMKLEY, H., H.P. BERTRAM

Spurenelemente. Klinische Bedeutung nach dem heutigen Kenntnisstand.
Münch. med. Wschr. 124, 21, 530-532 (1982)

270. ZUMKLEY, H., W. ZIDEK, A.E. LISON, H.P. BERTRAM

Klinik des Zinkmangelsyndroms.

Akt. Ernähr. 8, 116-118 (1983)

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr.Dr. D. Schlegel danke ich vielmals, daß ich die klinischen Arbeiten der Untersuchung in seinem Hause durchführen durfte, und für das Interesse, das er beim Fortgang der Analytik gezeigt hat.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr.Dr. E. Dielert bin ich zu großem Dank verpflichtet, für die Überlassung des Themas, den wissenschaftlichen Rat bei den Untersuchungen und das Interesse bei der Fertigstellung der Arbeit.

Dem Kollegen Dr. F. Bagambisa gebührt mein Dank, weil er während der experimentellen Phase dieser Arbeit in selbstloser Weise für die Sicherung der Analysen-Proben gesorgt hat.

Herrn Dr.phil. P. 'Schramel (Leiter der Abteilung "Spurenelement-analyse" der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung, München-Neuherberg) möchte ich ebenfalls meinen Dank aussprechen, da er sich um die Durchführung der spurenanalytischen Untersuchungen besonders verdient gemacht hat.

Die statistische Beratung wurde in anerkennenswerter Weise von Frau Dr. D. Messerer (Biometrisches Zentrum für Therapiestudien) übernommen.

LEBENS LAUF

Geboren am 20. September 1948 in Bad Kleinkirchheim/Kärnten als Sohn von Johann und Floriana Weinbauer.

1969 Reifeprüfung am Neusprachlichen Gymnasium, mit Hum. Zweig in Donauwörth.

Bis zum Beginn des Universitätsstudiums an der RWTH Aachen im Wintersemester 1970 Zeitsoldat der Deutschen Luftwaffe (Jabo-G33 Cochem/Mosel).

Abschluß der Lehramtsprüfung für Grund- und Hauptschulen an der Universität Augsburg im Juli 1973.

Sommersemester 1974 bis Wintersemester 1975 Studium im Fach Pädagogische Psychologie an der LMU München.

Beginn des Medizinstudiums an der Universität Heidelberg, SS 1976, mit Abschluß an der LMU München im Sommersemester 1983.

Am 23.06.1983 Approbation durch: Bayerisches Staatsministerium des Innern, München.

Der berufliche Werdegang fand seinen Anfang im Herbst 1973 als Lehrer, u.a. an der SOVO II in Augsburg im Heilpädagogischen Feld.

Ab Juli 1983 bis Oktober 1983 Landarzt-Assistenz in Eggenfelden, Ndby.

Praxisvertretungen und ab Mai bis November 1984 Telefonarzt bei der ADAC Luftrettung.

Von November 1984 bis Mai 1985 Assistenzarzt zur Weiterbildung als Facharzt für Chirurgie, Neurochirurgie am Klinikum Rechts der Isar, München.

Seit Juli 1985 selbständige Tätigkeit als Landarzt in Niederbayern.

Egmont-Heinz Weinbauer

